

Aus dem
Zentrum der Pharmakologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Geschäftsführender Direktor
Prof. Dr. med D. Palm

Vergleichende ambulante und
stationäre Doppel-Blind-Studien
zur antiemetischen Wirksamkeit von
oralem Metoclopramid bei
Cytostatika-induziertem Erbrechen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Corinna Vogt
aus Offenbach am Main

Frankfurt am Main

1985

Aus dem
Zentrum der Pharmakologie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Geschäftsführender Direktor
Prof. Dr. med D. Palm

Vergleichende ambulante und
stationäre Doppel-Blind-Studien
zur antiemetischen Wirksamkeit von
oralem Metoclopramid bei
Cytostatika-induziertem Erbrechen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Corinna Vogt
aus Offenbach am Main

Frankfurt am Main

1985

Dekan: Prof. Dr. med H.J. Müller

Referent: Priv.-Doz. Dr. med D. Hellenbrecht

Korreferent: Prof. Dr. med P.S. Mitrou

Tag der mündlichen Prüfung: 27.06.1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550813_0026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Emetogene Wirkung der Cytostatika	2
1.2 Physiologie des Erbrechens	3
1.3 Antiemetika	6
1.3.1 Metoclopramid	7
1.4 Ziele und Fragestellung	9
2. METHODEN UND PATIENTEN	10
2.1 Versuchsablauf	10
2.1.1 Erhebung der Daten	12
2.2 Pharmakokinetik von oralem mittelhochdosierten Metoclopramid	13
2.2.1 Patienten	13
2.2.2 Chemotherapeutische Behandlung	13
2.2.3 Metoclopramid-Plasmaspiegel	14
2.2.3.1 Blutentnahmen	14
2.2.3.2 Chemische Analyse	14
2.2.4 Pharmakokinetische Analyse	15
2.3 Pharmakodynamik von oralem mittelhochdosierten Metoclopramid	18
2.3.1 Patienten der stationären Gruppe	18
2.3.2 Patienten der ambulanten Gruppe	18
2.4 Statistische Methoden	19
3. ERGEBNISSE	21
3.1 Pharmakokinetik von oralem mittelhochdosierten Metoclopramid	21
3.2 Pharmakodynamik von oralem mittelhochdosierten Metoclopramid	22
3.2.1 Stationäre Untersuchung	22
3.2.2 Ambulante Untersuchung	25

	Seite
4. DISKUSSION	28
4.1 Pharmakokinetik von oralem mittelhochdosierten Metoclopramid	28
4.2 Pharmakodynamik von oralem mittelhochdosierten Metoclopramid	30
5. ZUSAMMENFASSUNG	42
6. LITERATURVERZEICHNIS	43
7. ABBILDUNGEN	54
8. TABELLEN	64
9. LITERATURVERGLEICH	73

1. EINLEITUNG

In der Therapie der Tumorerkrankungen wurden in den vergangenen Jahren bedeutende Fortschritte auf dem Gebiet der Cytostatika-Behandlung erreicht. Neben der Einführung von Cisplatin konnte vor allem durch Hochdosisbehandlungen z.B. mit Cyclophosphamid oder Dacarbazin und der Entwicklung von Kombinationstherapien eine Verbesserung der Überlebenschancen herbeigeführt werden (Whitehead 1975; Laszlo und Lucas 1981; Laszlo 1983a; Ell und König 1984).

Die oft jedoch gravierenden Nebenwirkungen der Cytostase können dazu führen, daß der Patient eine Dosisreduktion verlangt, die Therapie abbricht oder eine ungesicherte Therapie bevorzugt und damit seine Chancen für eine partielle oder vollständige Remission gefährdet. Übelkeit und Erbrechen erweisen sich unmittelbar und langfristig als besonders beeinträchtigend (Laszlo und Lucas 1981; Penta et al. 1983; Borison und McCarthy 1983a; Gralla et al. 1984; Stoudemire et al. 1984) und können so zum dosis- und therapielimitierenden Faktor selbst für eine ansonsten erfolgversprechende Therapie werden (Borison und McCarthy 1983a; Penta et al. 1983). Das Auftreten schwerer Übelkeit und Erbrechen kann durch entsprechende Stimuli, vor allem Geruchs- und Geschmacksreize und in Verbindung mit emotionaler Belastung konditioniert werden: es entwickelt sich antizipatorisches Erbrechen (Morrow 1982). Das Versagen aller bisher üblichen Antiemetika bei dieser Form des Erbrechens und die im Verlauf auftretende Zunahme dieser Beschwerden, lassen den vorzeitigen Abbruch der cytostatischen Therapie immer wahrscheinlicher werden (Morrow 1982; Altmaier et al. 1982; Wilcox et al. 1982; Fetting et al. 1983). Daher ist eine möglichst vollständige Kontrolle über Erbrechen und Übelkeit vom ersten Zyklus an zu fordern (Pater und Willan 1984).

Nahezu alle Cytostatika führen dosisabhängig zum Erbrechen, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer emetischen Aktivität. Eine Übersicht der emetischen Wirkung verschiedener Cytostatika zeigt Tab.1. Die beobachteten psychischen und physischen Beeinträchtigungen der Patienten führten zur Forderung von Whitehead (1975), die Verminderung der Cytostatika-bedingten Nebenwirkungen als integralen Bestandteil in der Entwicklung effektiver Therapiepläne zu verstehen.

1.1 Emetogene Wirkung der Cytostatika

In den letzten Jahren konzentrierten sich die wissenschaftlichen Arbeiten im wesentlichen auf die antiemetische Therapie des massiven, Cisplatin-induzierten Erbrechens (Poster et al. 1981; Albibi und McCallum 1983; Gralla et al. 1984). Kontrollierte Untersuchungen, die sich mit der Antiemesis bei Nicht-Cisplatin-Schemata beschäftigen, sind relativ selten. Ein Grund dafür ist wohl, daß die unterschiedliche emetogene Wirkung der Einzelsubstanzen und insbesondere der Kombinationen kaum untersucht ist. Erst in jüngster Zeit bemühen sich verschiedene Autoren um eine genauere Abschätzung der Cytostatika hinsichtlich ihrer Emetogenität (Borison und McCarthy 1983a; Laszlo 1983b; Gralla et al. 1984).

Neben der unterschiedlichen Inzidenz und Intensität des Erbrechens, sind auch Beginn und Dauer der Symptomatik bei einer Reihe von Cytostatika verschieden. Jedoch sind einige als Einzelsubstanzen und insbesondere in Kombinationstherapien in ihrer Emetogenität vergleichbar. So ist z.B. in sehr vielen der heute verwandten Therapien zur Behandlung des Krebs Cyclophosphamid enthalten. In diesen Kombinationen ist Cyclophosphamid, vor allem im Hochdosisbereich, der emetogen bestimmende Faktor. Für die Einschätzung der anderen in dieser Untersuchung verwandten Cytostatika vgl. Tab. 1.

1.2 Physiologie des Erbrechens

Die physiologischen und neurophysiologischen Grundlagen des Cytostatika-induzierten Erbrechens sind bis heute weitgehend ungeklärt. Eine Darstellung der zur Zeit vorherrschenden Vorstellungen über die Mechanismen, die zum Erbrechen führen, zeigt Abb. 1 (Übersicht siehe: Seigel und Longo 1981; Joss et al. 1981; Borison und McCarthy 1983a+b).

Auslösung und unmittelbare Koordination des Brechaktes (= Efferenz) finden im Brechzentrum statt, das selbst vermutlich durch Cytostatika nicht erregbar ist. Im Brechzentrum löst direkt nur die elektrische Stimulation den Brechakt aus; es ist für chemische Reize nicht empfänglich. Neuronal vermittelte Informationen erhält es vom Magen-Darm-Trakt, dem Labyrinth und anderen mehr. Das Brechzentrum liegt in der *Formatio reticularis* der *Medulla oblongata*. Afferenzen erreichen das Brechzentrum von:

- (1) der Chemorezeptorenttriggerzone (CTZ), gelegen am Boden des 4ten Ventrikels in der *Area postrema*, die aufgrund anatomischer Gegebenheiten im Gegensatz zu anderen Hirnarealen außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt (Joss et al. 1981; Borison und McCarthy 1983b). Die Verarbeitung chemischer Reize an der CTZ wird als rezeptorvermittelt betrachtet. Für deren Übermittlung werden verschiedene Neurotransmitter diskutiert: Acetylcholin, Dopamin, Histamin, Gamma-aminobuttersäure und Neuropeptide wie Enkephaline und Substanz P und viele andere mehr (Borison und McCarthy 1983b);
- (2) höheren Zentren des ZNS (vor allem limbisches System, orbitaler Cortex, Rhinenzephalon), die nicht nur stimulieren, sondern auch die Empfindlichkeit des Brechzentrums für andere Stimuli modulieren können;

(3) der Peripherie über vagale, sympathische oder somatische Afferenzen (Magen-Darm-Trakt, Labyrinth, Herzkranzgefäße, Lunge).

(4) Mittlerweile wird auch die Existenz eines inhibierenden Zentrums - Antiemesis-Zentrum - diskutiert (Borison und McCarthy 1983b).

Es wird vermutet, daß seine Wirkung ähnlich wie das endogene Schmerzunterdrückungssystem durch opioidartige Neuropeptide vermittelt wird.

Afferenzen verlassen das Brechzentrum im N. phrenicus, den Spinalnerven zur Bauchmuskulatur und der Innervation von Magen und Ösophagus; außerdem beeinflussen sie die vegetativen Begleitreaktionen.

Emetisch wirksame Pharmaka lösen Erbrechen teils zentral über eine Stimulierung der CTZ (Prototyp Apomorphin) und/oder peripher durch Irritation der Magen-Darm-Schleimhaut (Prototyp Kupfersulfat) aus (Borison und McCarthy 1983a).

Auf welchem Wege Cytostatika Erbrechen auslösen, ist noch nicht vollständig geklärt. Neuere Untersuchungen an Katzen demonstrieren, daß die CTZ in der Vermittlung für das Cisplatin-induzierte Erbrechen eine Rolle spielt, da vordem emetische Dosen von Cisplatin nach stereotaktischer Entfernung der CTZ kein Erbrechen mehr auslösen konnten (McCarthy und Borison 1984). Tierexperimentelle Befunde an Hunden weisen jedoch auch auf die Bedeutung einer peripheren emetischen Wirksamkeit am Gastro-Intestinal-Trakt hin (Akwari 1983). Auch für Cyclophosphamid gibt es Hinweise, daß der Abschwächung, Aufhebung oder Umkehrung der Magenperistaltik neben der zentralen Erregung eine entscheidende Rolle zukommt (Fetting et al. 1982b; Jones und Stone 1983). Der Brechakt umfaßt drei Stadien: Übelkeit, Würgen und Erbrechen.

Als Übelkeit bezeichnet man eine subjektiv unangenehme Empfindung, unmittelbar oder in allernächster Zeit erbrechen zu müssen. Sie ist in aller Regel begleitet

von verstärktem Speichelfluß und einer Tachykardie. Der Magentonus ist reduziert und die Peristaltik vermindert. Im Gegensatz dazu ist der Tonus in Duodenum und Jejunum erhöht. Daher kommt es häufig zum Reflux von Darminhalt in den Magen.

Unter Würgen werden rhythmische, meist körperlich anstrengende, krampfartige Kontraktionen der Atemmuskulatur bei geschlossenem Mund verstanden. Es handelt sich um inspiratorische Bewegungen von Brustkorb und Zwerchfell bei gleichzeitig stattfindenden expiratorischen Bewegungen der Bauchmuskulatur. Das führt zu positivem Druck im Abdomen und negativem Druck im Thorax. Dadurch kommt ein Hin- und Her-Transport des Mageninhalts zwischen Magen und Ösophagus zustande. Der Pylorus ist kontrahiert, während der obere Teil des Magens relaxiert ist. In dieser Phase wird eine Bradykardie beobachtet.

Erbrechen wird definiert als Expulsion des Mageninhalts durch den geöffneten Mund. Dies wird mit einer Aufwärtsbewegung des Zwerchfells erreicht. Intraabdomineller und intrathorakaler Druck wirken dann gleichsinnig. Distaler Ösophagus, Kardia und Magenfundus sind erschlafft. Die Kardia wandert cranialwärts, so daß die intraabdominellen Ösophagusabschnitte in den Thorax gelangen. Die Glottis ist zur Verhinderung der Aspiration verschlossen (Übersicht zu Übelkeit, Würgen und Erbrechen siehe Joss et al. 1981; Borison und McCarthy 1983a; Feldman 1984).

Nicht immer werden regelhaft alle drei Stadien des Brechakts durchlaufen. So können beim Cytostatika-induzierten Erbrechen Übelkeit und Würgen fehlen, ebenso muß auf Übelkeit oder Würgeepisoden nicht zwangsläufig Erbrechen folgen (Borison und McCarthy 1983b).

1.3 Antiemetika

Die Suche nach wirksamen Antiemetika zur Bekämpfung und Prophylaxe des durch cytostatische Kombinationsbehandlungen, die nicht Cisplatin enthalten, ausgelösten Erbrechens wurden lange Zeit vernachlässigt. Erschwert wird die Beurteilung der zu prüfenden Antiemetika bei Krebs-Chemotherapien bis jetzt durch eine Reihe verschiedener Faktoren:

1. Einschluß von Cytostatika mit unterschiedlicher oder nicht genau definierter Emetogenität;
2. unterschiedliche Dosierung der Cytostatika;
3. Möglichkeit emetisch bedeutsamer Wechselwirkung zwischen den Einzelkomponenten;
4. ausgeprägte individuelle Unterschiede in der Reaktion der Patienten auf emetische Stimuli, da wohl, mit Ausnahme von Dacarbazin, die häufig verwandten Cytostatika nicht so gleichförmig emetogen wirken wie Cisplatin.

Bisher liegen zu Nicht-Cisplatin-Schemata wenig gut kontrollierte Studien vor (Pater und Willan 1984; Stoudemire et al. 1984).

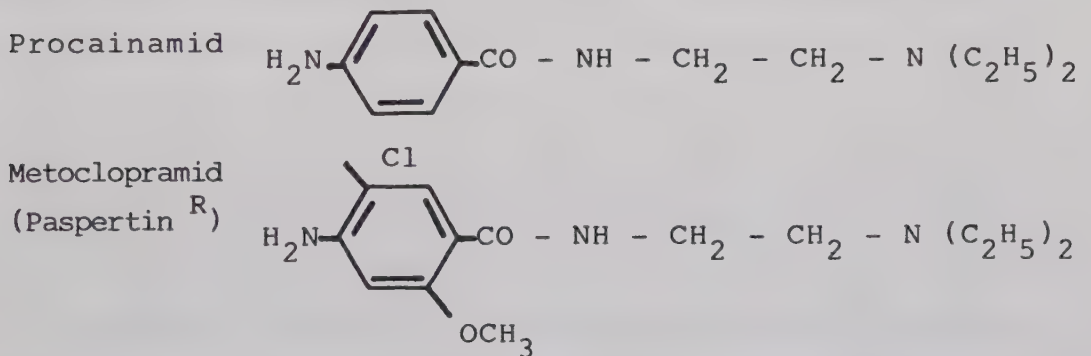
Vor Ende der siebziger Jahre finden sich diesbezügliche Untersuchungen nur sehr vereinzelt. Mit dem Einsatz konventionell dosierter Antiemetika wie Anticholinergika (z.B. Diphenhydramin, Scopolamin, Cyclizin u.a.), antidopaminerg wirkender Neuroleptika (Phenothiazine, Butyrophenone), Benzodiazepine, natürliche und synthetische Cannabinoide, Benzquinamid, Domperidon sowie Benzamidderivaten (Metoclopramid, Alizaprid) wurde selten eine mehr als 40%ige Reduktion der Symptome erreicht (siehe Literaturvergleich 9.); bessere Ergebnisse sind bislang nur für Steroide beschrieben. Jedoch gibt es hier prinzipielle Einwände gegen die Verwendung von Steroiden als Antiemetikum bei Cytostatika-induziertem Erbrechen (vgl. Diskussion 4.2). Deshalb ist die Suche nach weiterführenden Alternativen immer

erforderlich.

Die guten Erfolge von Metoclopramid im Hochdosis- bzw. "Superhochdosisbereich" bei Cisplatin-induziertem Erbrechen (Gralla 1983), ließen auf gute antiemetische Wirksamkeit auch bei Nicht-Cisplatin-induziertem Erbrechen hoffen. Tatsächlich fanden Tyson et al. (1982), Joss et al. (1983a), Bateman et al. (1983), Tyson et al. (1984) bei höheren Metoclopramid-Dosen im Bereich von 150-1260 mg/70 kg/Zyklus eine bessere antiemetische Wirksamkeit im Vergleich zu den bisher üblichen niedrigen Dosen im Bereich von 30-60 mg/70 kg/Zyklus.

1.3.1 Metoclopramid

Metoclopramid (2-Methoxy-5-Chloro-Procaïnamid) ist ein Benzamidderivat mit struktureller Ähnlichkeit zum Procaïnamid.



Die peripheren Wirkungen des Metoclopramid führen zu einer Tonussteigerung der glatten Muskulatur des unteren Ösophagussphinkters und des Magenfundus. Gleichzeitig kommt es zu einer Verstärkung der peristaltischen Kontraktionen im Ösophagus, Antrum und Duodenum. Bei einer Desintegration der üblicherweise aufeinander abgestimmten Bewegungsabläufe des oberen Gastro-Intestinal-Traktes wird die Motilität im Sinne einer besseren Koordination beeinflußt. So konnte am Tierversuch an Hunden gezeigt werden, daß die Cisplatin-bedingte Verminderung bzw. Lähmung der Darmmotilität durch Metoclopramid

aufgehoben und antiperistaltische Bewegungsabläufe in Richtung einer normalen aboralen Motilität umgewandelt werden konnten (Pinder et al. 1976; Schulze-Delrieu 1981; Albibi und McCallum 1983; Akwari 1983).

Eine neue Hypothese nimmt an, daß Metoclopramid die serotoninerger Interneurone der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Trakts stimuliert. Serotonin wiederum erhöht die Acetylcholinfreisetzung und steigert so die Motilität (Okwuasabe und Hamilton 1976; Kilbinger et al. 1982; Zar et al. 1982). Metoclopramid besitzt auch zentrale antiemetische Eigenschaften: es kann das durch Erregung der CTZ ausgelöste Erbrechen verhindern bzw. aufheben. Diese zentrale antiemetische Wirksamkeit wird mit einer Blockade bestimmter Dopaminrezeptoren in Verbindung gebracht. Auf die an der Entstehung der Psychosen beteiligten dopaminergen Rezeptoren entfaltet es allenfalls geringe blockierende Wirkung, da es nur in seltenen Fällen neuroleptisch wirkt (Jenner und Marsden 1979). Auf einer zentralen Dopaminrezeptorenblockade beruhen wohl auch eine Reihe wohlbekannter unerwünschter Wirkungen: extrapyramidalmotorische Symptome, neuroendokrine Wirkungen z.B. Prolaktinerhöhung (Harrington et al. 1983; McCarthy und Borison 1984). Obwohl auch die Wirkungen auf den Gastro-Intestinal-Trakt mit einer Dopaminrezeptorenblockade erklärt wurden (Gralla 1983), konnte dies bislang nicht bewiesen werden. Im Gegenteil, tierexperimentelle Befunde sprechen eher für eine partiell agonistische Wirkung auf serotoninerge Interneurone (Daniel 1982; Fernández und Massingham 1985).

Häufig wird auch über Müdigkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit und Durchfall berichtet.

Die extrapyramidalmotorischen Symptome lassen sich mit Anticholinergika, der Durchfall mit Gabe eines Anti-diarrhoikums gut behandeln.

1.4 Ziele und Fragestellung

Da Cytostatika Erbrechen sowohl zentral, als auch peripher auslösen, erscheint Metoclopramid wegen seines zentralen und peripheren Angriffspunktes von besonderem Vorteil zu sein. Allerdings wurden die bisherigen Untersuchungen zur Wirkungsstärke von Metoclopramid mit niedrigeren Dosen und häufig auch ohne festes Dosierungsschema (also bei Bedarf) durchgeführt. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es deshalb, entsprechend der mittelstarken emetischen Potenz der hier verabreichten Cytostatika eine prospektive Studie im mittleren antiemetischen Dosisbereich durchzuführen.

Im Gegensatz zu der Anwendung von Cisplatin, die in der Regel stationär erfolgt, sollte in der vorliegenden Studie auch untersucht werden, inwieweit Patienten unter einer Behandlung mit mittelstark emetogenen Cytostatika nicht nur unter stationären, sondern auch unter ambulanten Bedingungen wirksam antiemetisch behandelt werden können. Dafür bietet sich die intermittierende orale Behandlung an. Neben der klinischen Analyse sind Daten zur Pharmakokinetik der verwendeten Substanz eine weitere Grundlage für eine rationale Therapie. Diese wurden jedoch für Metoclopramid im mittleren Dosisbereich noch nicht untersucht und wurden daher therapiebegleitend erhoben.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung waren demnach insbesondere folgende Gesichtspunkte:

1. Gewinnung von pharmakokinetischen Daten zu oralem mittelhochdosierten Metoclopramid
2. Erstellung eines mittelhochdosierten Behandlungsschemas
3. Prüfung der antiemetischen Wirksamkeit bei stationären Patienten mit vergleichbar emetischen Chemotherapien
4. Prüfung der antiemetischen Wirksamkeit bei ambulanten Patienten mit vergleichbar emetischen Chemotherapien.

2. METHODEN UND PATIENTEN

2.1 Versuchsablauf

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Doppel-Blind-Studie, die als Sequentialanalyse durchgeführt wurde (siehe Statistische Methoden 2.4).

Sie erfolgte in den Jahren 1983/1984 an Patienten des Zentrums für Innere Medizin, Abteilung Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Frankfurt am Main. Zugelassen waren Patienten beiderlei Geschlechts mit den Schemata: ACO, CHOP, ABVD, COPP, M-COPP, COP-Bleo und Bleomycin/Vincristin/Aktinomycin D (siehe Tab. 2).

Entsprechend der klinischen Situation wurden Patienten unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Cytostase-Schemata in die Untersuchung aufgenommen.

Zu den Ausschlusskriterien zählten bedeutsame Störungen der Leberfunktion (Cholinesterase < 3 , Transaminasen > 50), eine Einschränkung der Kreatininclearance unter 60 ml/min., insulinpflichtiger Diabetes, Parkinsonismus, bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Metoclopramid, antizipatorisches Erbrechen und Erbrechen anderer Ätiologie, z.B. durch Hirnmetastasen.

Alle Patienten hatten Hämoglobin-Werte über 9,5 mg/100 ml, Leukozyten-Zahlen nicht unter 4000/m³ und Gesamteiweiß-Werte über 6 g/100 ml (mit Albumin-Werten über 3 g/100 ml). Kein Patient erhielt eine Prämedikation, Sedativa, Opiatanalgetika, Neuroleptika, Anticholinergika oder andere Antiemetika.

Jeder Proband wurde sowohl in einem Gespräch, als auch schriftlich über Ziel und Ablauf der Studie informiert und um Zustimmung gebeten.

Metoclopramid (Paspertin^R, Registrier-Nr.: Ch.-B. 016B035) und Placebo wurden als geruchs- und geschmacks-identische Lösungen von der Firma Kali-Chemie Pharma GmbH, Hannover, von 10 mg/ml zur Verfügung gestellt und

waren mit A oder B verschlüsselt. Die Kodierung wurde nach Überschreiten der Signifikanzschwelle bei Abschluß der Untersuchung aufgehoben.

Die Stabilität von Metoclopramid in dieser Lösung war bei Raumtemperatur für ein Jahr garantiert. Zum Einnahmezeitpunkt wurde die entsprechende Menge entnommen und mit Orangensaft als Geschmackskorrigens verdünnt. Firmeneigene Untersuchungen (1983) hatten zuvor die Stabilität und den Gehalt von Metoclopramid in Orangensaft bei Raumtemperatur für einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden überprüft und bestätigt.

Der zeitliche Ablauf der antiemetischen Behandlung ist in Abb. 2 dargestellt.

Insgesamt wurden pro Zyklus 3,5 mg/kgKG in fünf Einzeldosen zu je 0,7 mg/kgKG über 14 Stunden verabreicht. Die Patienten erhielten 2 Stunden vor Beginn der Chemotherapie eine Aufsättigungstherapie von 0,7 mg/kgKG entsprechend einer Dosis von 0,35 mg/kgKG/h, sowie eine Erhaltungstherapie zu den Zeitpunkten 2, 6, 10 und 14 Stunden von je 0,7 mg/kgKG entsprechend einer Dosis von 0,175 mg/kgKG/h. Die Einzeldosen wurden für jeden Patienten abgemessen und jede Dosis in nach dem Einnahmezeitpunkt numerierte Plastikfläschchen gefüllt. Die Proben wurden von nicht informierten Pflegepersonen ausgehändigt.

Die erste Dosis erhielten die Patienten zwei Stunden vor Beginn der Cytostase (Zeitpunkt 0 Stunden), die zweite unmittelbar vor Beginn der Cytostase (Zeitpunkt 2 Stunden). Die weitere Einnahme erfolgte nach einem Plan auf dem Erhebungsbogen alle 4 Stunden über einen Zeitraum von 12 Stunden. Auf dem Bogen waren der genaue Zeitpunkt und die zugehörige Fläschchennummer festgehalten. Die Patienten wurden gebeten, jede Einnahme in einer Liste abzuhaken.

Alle Probanden bekamen prophylaktisch Loperamid: zum Zeitpunkt 0 Stunden 4 mg, zu allen weiteren Einnahme-

zeiten 2 mg p.o.

Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme waren freigestellt.

2.1.1 Erhebung der Daten

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges und der möglichen Begleiterscheinungen erhielten die Patienten einen standardisierten Fragebogen, den sie nach Ablauf des Beobachtungszeitraums von 26 Stunden ausfüllen sollten. In diesem Protokoll wurden Häufigkeit und Dauer des Erbrechens, des Würgens und Zeitraum der Übelkeit aufgezeichnet.

Außerdem wurde nach der Selbsteinschätzung der Intensität von Erbrechen und Übelkeit gefragt. Klinisch hinreichender antiemetischer Schutz wurde definiert als ≤ 2 Brechepisoden/Zyklus, mit 0 Brechepisoden als vollständigem und 1-2 Brechepisoden/Zyklus als klinisch hinreichendem antiemetischen Schutz.

An unerwünschten Wirkungen wurden anhand vorformulierter Fragen Müdigkeit, Schläfrigkeit, Unruhe/Rastlosigkeit als subjektiver Ausdruck von Akathisie, Muskelsteifigkeit als subjektiver Ausdruck von Rigor, Muskelzittern als subjektiver Ausdruck von Tremor, unwillkürliche Muskelbewegungen als subjektiver Ausdruck von Dystonie, Stuhldrang und Durchfall mit Beginn und Dauer registriert.

Patienten, die bereits chemotherapeutisch vorbehandelt waren, sollten diese Behandlung im Vergleich zu den vorangegangenen als besser oder schlechter einstufen. Bei mehrtägiger Verabreichung der Cytostatika gingen nur die ersten 26 Stunden als Beobachtungszeitraum in den Versuchsplan ein.

2.2 Pharmakokinetik von oralem mittelhoch-dosierten Metoclopramid

2.2.1 Patienten

In die pharmakokinetische Untersuchung wurden 3 Männer und 3 Frauen im Alter zwischen 42 und 71 Jahren (Median: 57,5) aufgenommen. Drei Patienten hatten ein Non-Hodgkin-Lymphom, zwei ein Hodgkin-Lymphom und einer ein Bronchial-Carcinom (siehe Tab. 3). Bei keinem der Patienten wurde eine wesentliche Begleiterkrankung festgestellt. Vor Beginn der cytostatischen Therapie wurden im Rahmen von Tumorstaging und durch biochemische Untersuchungen des Serums bei allen Patienten die Organfunktionen überprüft. Leberzirrhose, Leber-, Nieren- und Hirnmetastasen konnten ausgeschlossen werden. Nieren-, Leber- und Herz-Kreislauffunktion lagen im altersentsprechenden Normbereich. Die für die Beurteilung herangezogenen Laborparameter sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Bei zwei der Patienten wurde die vorbestehende Behandlung mit Digitoxin, Triamteren und Hydrochlorothiazid bzw. Isoniazid weitergeführt (siehe Tab. 4).

Jeder Patient gab nach einer ausführlichen mündlichen Aufklärung über Ziel und Ablauf der Studie seine Zustimmung zu den notwendigen Blutentnahmen.

2.2.2 Chemotherapeutische Behandlung

Eine Übersicht über den Behandlungsablauf ist in Abb. 2 dargestellt.

Die Patienten wurden einen Tag vor der Cytostase stationär aufgenommen. Gegen zwölf Uhr des folgenden Tages wurden die Cytostatika langsam (ca. über 15 Minuten) intravenös verabreicht. Lediglich Prednison wurde oral in einer Dosierung von maximal 100 mg/Tag über den Zeitraum von 5 Tagen (CHOP-Schema) eingenommen.

Alter, Geschlecht, Gewicht, Tumor und chemotherapeutische Behandlung sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Die Dosierungen der Cytostatika entsprechen denen der pharmakodynamischen Untersuchung und sind in Tab. 2 aufgeführt. Die antiemetische Behandlung erfolgte wie unter 2.1 beschrieben.

2.2.3 Metoclopramid-Plasmaspiegel

2.2.3.1 Blutentnahmen

Vor Behandlungsbeginn bekamen die Patienten eine Teflon-Venen-Verweilkanüle (Braunüle 120/18G) in eine Unterarmvene gelegt. Die Blutentnahme erfolgte mit einer heparinisierten Einmalspritze. Danach wurde das Blut (ca. 6 ml) bei 6000 U/min. 10 Minuten zentrifugiert (Hettich-Universal 2S). Der Plasmaüberstand wurde sofort in ein Kunststoffröhrchen abpipettiert und bis zur Analyse bei -20°C tiefgefroren.

Die erste Blutentnahme erfolgte vor Beginn der Metoclopramid-Behandlung zur Bestimmung eines Leerwertes. Weitere Blutentnahmen fanden zu den Zeitpunkten 2, 6, 10, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 19 und 22 Stunden statt, um neben der Erfassung der Talspiegel auch Aussagen über Resorption, Verteilung und Elimination treffen zu können.

2.2.3.2 Chemische Analyse

Die Metoclopramid-Plasmaspiegel wurden nach einer von der Hauptabteilung für Biochemische Forschung und Entwicklung der Kali-Chemie AG, Hannover, entwickelten gaschromatographischen Bestimmungsmethode gemessen (ausführliche Beschreibung der Methode vgl. Saller et al. 1985).

2.2.4 Pharmakokinetische Analyse

Die Berechnungen der pharmakokinetischen Parameter erfolgte modellunabhängig über die AUC_{SS}^{τ} . Aufgrund der gewählten oralen intermittierenden Applikationsweise kann angenommen werden, daß sich nach 3-4 Halbwertszeiten Gleichgewichtsbedingungen mit entsprechend konstanten Spitzen (C_{max}^{SS}) - und Tal (C_{min}^{SS})-spiegeln eingestellt haben.

Die verwendete Terminologie entspricht der Übersichtsarbeit von Klotz (1984).

Die Flächen unter den Konzentrationszeitkurven (AUC_{SS}^{τ}) wurden für jeden Patienten im steady state für 4 Stunden (14, 14,5, 15, 15,5, 16, 18) nach der Trapezregel berechnet. Der zur Berechnung der AUC_{SS}^{τ} notwendige 4-Stundenwert (Zeitpunkt 18 Stunden) wurde graphisch halblogarithmisch interpoliert. Die genannten Meßpunkte begrenzen trapezförmige Teilabschnitte der Konzentrationszeitkurve, deren Aufsummation die Gesamtfläche unter der Kurve ergibt.

Trapezregel:

$$Cdt_{t=14h}^{t=18h} = AUC_{SS}^{\tau} = \frac{1}{2} (c_0 + c_1) (x_1 - x_0) + \frac{1}{2} (c_1 + c_2) (x_2 - x_1) + \frac{1}{2} (c_{n-1} + c_n) (x_n - x_{n-1}) \quad (ng \times h/ml)$$

wobei c = Plasmakonzentration

t = Zeit

$AUC_{SS}^{\tau} = AUC_{14}^{18}$, die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve zum Zeitpunkt des steady state für 4 Stunden.

Die absolute Bioverfügbarkeit (f) beschreibt das Ausmaß, in welchem der aktive Bestandteil eines Pharmakons bei unterschiedlicher Applikation absorbiert wird und an seinem Wirkort verfügbar ist. Der Faktor f ist der Prozentsatz einer Dosis, der z.B. nach oraler Gabe in der systemischen Zirkulation erscheint und damit dem gesamt-

ten Organismus zur Verfügung steht. Er errechnet sich als Quotient der Flächen unter den Plasmakonzentrationskurven für orale (AUC p.o.) und für parenterale (AUC i.v.) Verabfolgung.

$$f = \frac{\text{Dosis i.v.} \times \text{AUC p.o.}}{\text{Dosis p.o.} \times \text{AUC i.v.}} \times 100 \%$$

wobei f = absolute Bioverfügbarkeit

Dosis i.v. = Dosis pro Zeit und kg intravenös

Dosis p.o. = Dosis pro Zeit und kg oral

AUC i.v. = Fläche unter der Konzentrationszeitkurve bei intravenöser Applikation

AUC p.o. = Fläche unter der Konzentrationszeitkurve bei oraler Applikation.

Zur Berechnung der Bioverfügbarkeit wurden die unter i.v. Verabfolgung erhobenen Daten von Kern (1985) mit den eigenen Ergebnissen verglichen. Dazu wurde der Quotient aus Median und Extremwerten der AUC beider Gruppen gebildet. Dies hat zwar den Nachteil, daß nicht die individuelle Bioverfügbarkeit jedes Patienten berechnet werden konnte, erscheint aber für eine globale Abschätzung klinisch hinreichend.

Die Clearance, CL, charakterisiert die Elimination und kann ebenfalls modellunabhängig aus der Konzentrationszeitkurve und der Dosis berechnet werden:

$$\overline{CL} = \frac{f \times D}{\text{AUC}_{\tau_{SS}}} \quad (l/h \times kg)$$

wobei

$\overline{CL}$ = mittlere totale Körperclearance, berechnet über den ersten 4 Stunden des letzten Dosierungsintervalls im steady state

f = absolute Bioverfügbarkeit (in %, von i.v.)

D = Dosis für den beschriebenen Zeitabschnitt (14-18 Stunden) pro kgKG

$\text{AUC}_{\tau_{SS}} = \text{AUC}_{14}^{18}$, die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve zum Zeitpunkt des steady state für 4 Stunden.

Die Halbwertszeit, $t_{1/2}$, gibt an, welche Zeit vergeht, bis eine bestimmte Konzentration eines Arzneimittels auf die Hälfte abgefallen ist. Sie wurde für diese Untersuchung graphisch aus den halblogarithmisch aufgetragenen Konzentrationszeitkurven ermittelt.

Diese Methode ist zwar im Vergleich zur mathematischen Anpassung der Daten etwas ungenau, läßt aber dafür die Berücksichtigung des "treppenförmigen" Konzentrationsabfalls zu.

Das Verteilungsvolumen, V , stellt mathematisch gesehen einen Proportionalitätsfaktor dar, der die gemessene Plasmakonzentration eines Arzneimittels zur Arzneimittelmenge im Körper in Beziehung setzt.

Der modellunabhängigen Berechnung liegt folgende Formel zu Grunde:

$$V = \overline{CL} \times \frac{1}{k_{el}} = \frac{f \times D}{AUC_{SS}^{\gamma}} \times \frac{1}{k_{el}} \quad (l/kg)$$

V = Verteilungsvolumen

$\overline{CL}$ = totale mittlere Körperclearance

k_{el} = Eliminationskonstante

f = absolute Bioverfügbarkeit (in % von i.v.)

D = Dosis für den beschriebenen Zeitabschnitt
(14-18 Stunden) pro kgKG

AUC_{SS}^{γ} = AUC_{14}^{18} , die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve zum Zeitpunkt des steady state für 4 Stunden.

2.3 Pharmakodynamik von oralem mittelhochdosierten Metoclopramid

2.3.1 Patienten der stationären Gruppe

An der Untersuchung nahmen 5 Frauen und 11 Männer teil, im Alter zwischen 22 und 65 Jahren (Median: 44,5). Alle Patienten beendeten die Untersuchung.

6 Patienten hatten ein Hodgkin-Lymphom, 5 ein Non-Hodgkin-Lymphom, 2 ein Bronchial-Carcinom, 2 ein Kaposi-Sarkom und ein Patient hatte einen unbekannten großzelligen Tumor. Geschlecht, Alter und Tumor der Patienten sind in Tab. 5 zusammengefaßt, die verabreichten Cytostatika und ihre Dosierung befinden sich in Tab. 3.

Sie erhielten chemotherapeutische Kombinationen ohne Cisplatin mit jeweils einem Präparat ausgeprägter emetogener Potenz. Vorerkrankungen und Begleitmedikation sind in Tab. 6 aufgeführt.

Alle Patienten waren chemotherapeutisch vorbehandelt. Der Versuchsablauf erfolgte wie unter 2.1 beschrieben. Zur Beurteilung der Resorption wurde zum Zeitpunkt 2 Stunden eine Blutprobe zur Bestimmung des Metoclopramid-Plasmaspiegels entnommen (weitere Verarbeitung siehe 2.2.3).

Die Patienten wurden in der Regel einen Tag vorher stationär aufgenommen und blieben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums in der Klinik. Die cytostatische Behandlung begann zwischen zehn und zwölf Uhr des folgenden Tages.

2.3.2 Patienten der ambulanten Gruppe

An der Untersuchung nahmen 5 Frauen und 12 Männer teil, im Alter zwischen 18 und 66 Jahren (Median: 49,5). Sechszehn Patienten beendeten die Untersuchung. Eine Patientin schied aus, nachdem sie direkt nach der Einnahme von Lösung B (Verum) zum Zeitpunkt 0 Stunden, d.h. noch vor

Beginn der Cytostase, erbrochen hatte.

Von den Patienten hatten 6 ein kleinzelliges Bronchial-Carcinom, 5 ein Non-Hodgkin-Lymphom, 4 ein Hodgkin-Lymphom und einer hatte einen unbekannten großzelligen Tumor. Geschlecht, Alter und Tumor der Patienten sind in Tab. 5 zusammengefaßt. Begleiterkrankungen und Begleitmedikation wurden in Tab. 6 erfaßt.

Bis auf zwei Patienten waren bereits alle chemotherapeutisch vorbehandelt.

Der Versuchsablauf erfolgte wie unter 2.1 beschrieben. Die Patienten fanden sich in der Regel zwischen zehn und zwölf Uhr in der Ambulanz ein, so daß cytostatische und antiemetische Behandlung zum selben Zeitpunkt wie in der stationären Gruppe stattfanden.

2.4 Statistische Methoden

Der Versuchsplan der stationären und ambulanten Gruppe wurde als Sequentialanalyse durchgeführt (Bross 1952; Armitage 1975; Weber 1972; Sachs 1984). Damit sollte die Zahl der Patienten mit einer möglichen suboptimalen Behandlung möglichst gering gehalten werden (Weber 1972; Clayton 1982).

Bei jeweils zwei zeitlich aufeinanderfolgenden Patienten wurden die paarweise zu prüfenden Versuchslösungen A und B zufällig zugeteilt.

Entscheidungskriterium war die Häufigkeit des Erbrechens. Die Behandlung mit einer geringeren Anzahl an Brechepisoden wurde als überlegen gewertet. Die sogenannten informativen Behandlungspaare (Behandlungspaar mit Überlegenheit einer der beiden Therapien) wurden in den Sequentialplan eingetragen, nicht-informative Paare (kein Unterschied zwischen den Therapien) wurden in der graphischen Darstellung nicht berücksichtigt. Für die graphische Darstellung beginnt man in der linken unteren Ecke und markiert bei Überlegenheit einer der beiden Behandlungen entweder das folgende Quadrat oberhalb (Thera-

pie a) oder seitlich (Therapie b) vom Ausgangsquadrat. Die Studie wird beendet, wenn eine der Begrenzungslinien des mit Quadraten besetzten Bereichs überschritten wird: Überschreiten der oberen Begrenzungslinie -

Überlegenheit von Therapie a;

Überschreiten der seitlichen Begrenzungslinie -

Überlegenheit von Therapie b;

Überschreiten der mittleren Begrenzungslinie -

kein nennenswerter Unterschied (siehe Abb. 3).

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf $2\alpha = 0,1$ festgelegt.

Zur Prüfung der Verteilung von Symptomen der Akathisie auf Unabhängigkeit zwischen der ambulanten und der stationären Gruppe wurde auf Grund der kleinen Stichprobenzahl ($n = 16$) der exakte Test nach R.A. Fisher (Sachs 1984) verwandt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Pharmakokinetik von oralem mittel- hochdosierten Metoclopramid

Es wurden Metoclopramid-Plasmaspiegel von 6 Patienten aus 6 Zyklen bestimmt. Die Gesamtdosis betrug in allen Fällen 3,5 mg/kgKG.

In Tab. 7 sind alle gemessenen Plasmakonzentrationen sowie die weiteren berechneten pharmakokinetischen Parameter aufgeführt. Abb. 4 zeigt die halblogarithmische Darstellung der Metoclopramid-Plasmaspiegel. Zum Zeitpunkt 2 Stunden, d.h. nach der oralen Aufsättigungsphase, betrug der Plasmaspiegel 90-209 (Median: 175) ng/ml. Zum Zeitpunkt 14 Stunden wurden Talspiegel ($C_{\min}^{SS}$) von 166-394 (Median: 315) ng/ml gemessen.

Die Resorption erfolgte bei den meisten Patienten in der ersten halben Stunde. Lediglich bei Patient A wurde das Resorptionsmaximum erst mit einem zweiten Maximum nach 2 Stunden erreicht.

Die Elimination zeigte bei einigen Patienten einen "treppenförmigen" Verlauf, der Konzentrationsabfall verlief jedoch annähernd loglinear. Die graphisch innerhalb der Stufen ermittelten Eliminationshalbwertszeiten lagen zwischen 3-7 (Median: 6) Stunden.

Die Flächen unter den Konzentrationszeitkurven (AUC_{SS}^{γ}) wurden nach der letzten Metoclopramid-Gabe zum Zeitpunkt des steady state für 4 Stunden berechnet. Die AUC_{SS}^{γ} lag zwischen 1000 und 2760 (Median: 1125) ng x h/ml. Die Ergebnisse wurden auf 5 oder 0 gerundet. Die absolute orale Bioverfügbarkeit errechnet sich als Quotient der oralen und der intravenösen AUC (siehe 2.2.4). Die AUC i.v. wurde aus einer vorangegangenen Studie (Kern 1985) an 16 Patienten ermittelt.

Die Spannweite der Bioverfügbarkeit reichte von 70-310%. Sie wurde aus dem höchsten Wert der AUC i.v. (1425 ng x h/ml) und dem niedrigsten Wert der AUC_{SS}^{γ} p.o. (1000 ng x h/ml)

einerseits und dem niedrigsten Wert der AUC i.v. (890 ng x h/ml) und dem höchsten Wert der AUC_{SS} p.o. (2760 ng x h/ml) andererseits berechnet. Im Median ergab sich eine Bioverfügbarkeit von 96% (AUC i.v.: 1160 / AUC_{SS} p.o.: 1125 ng x h/ml). Von den individuellen Schwankungen abgesehen, kann also die absolute Bioverfügbarkeit im Mittel gleich 100 % (bzw. 1) gesetzt werden.

Die errechneten Metoclopramid-Clearance-Werte betrugen 0,25-0,68 (Median: 0,63) l/h x kg. Die Ergebnisse wurden in der zweiten Stelle gerundet.

Das Verteilungsvolumen nahm Werte zwischen 1,3 und 6,8 (Median: 4,7) l/kg an. Die Ergebnisse wurden in der ersten Stelle gerundet.

3.2 Pharmakodynamik von oralem mittel- hochdosierten Metoclopramid

3.2.1 Stationäre Untersuchung

Wie aus Abb. 3 ersichtlich hatten bei jedem Behandlungspaar die mit Metoclopramid behandelten Patienten im Vergleich zu ihrem Placebo behandelten Partner eine geringere Anzahl an Brechepisoden. Damit war nach 8 Behandlungsparen die zweiseitige Signifikanzschwelle überschritten und die Studie konnte abgeschlossen werden ($2p < 0,1$).

Die Patienten erbrachen unter Placebo zwischen 3 und 12mal. Der Median der Anzahl der Brechepisoden betrug 5.5 in 26 Stunden. Patienten, die mit Metoclopramid behandelt wurden, erbrachen zwischen 0 und 2mal. Der Median der Anzahl der Brechepisoden betrug 0 Brechepisoden pro Zyklus (siehe Abb. 5). In der mit Placebo behandelten Gruppe war kein Patient antiemetisch geschützt (0-2 Brechepisoden/Zyklus). Alle mit Metoclopramid behandelten Patienten waren antiemetisch ge-

schützt: 5 vollständig (0 Brechepisoden/Zyklus),
3 klinisch hinreichend (0-2 Brechepisoden/Zyklus)
(siehe Tab. 9).

Während unter Placebo die Patienten bis zu 24 Stunden nach Gabe der Cytostatika erbrachen, fand sich bei Metoclopramid keine Brechepisode später als 12 Stunden (siehe Abb. 6). Die Intensität des Erbrechens wurde von 4 der 7 mit Placebo behandelten Patienten als stark eingeschätzt. Im Gegensatz dazu beurteilte keiner von 8 der mit Metoclopramid behandelten Patienten die Intensität als stark, hingegen 2 als schwach und 1(er) als mäßig (siehe Abb. 7). Anzahl und Dauer der Würgeepisoden wurden ebenfalls unter Metoclopramid-Gabe gesenkt. Die Anzahl der Würgeepisoden betrug unter Placebo 0-10 (Median: 4)/Zyklus, unter Metoclopramid 0-2 (Median: 0)/Zyklus. Der Zeitraum des Auftretens der Würgeepisoden reichte unter Placebo von 0-18 (Median: 8,5) Stunden, unter Metoclopramid 0-1 (Median: 0) Stunden.

Die Übelkeit begann nach 1-2 Stunden (Patient 2/Plc Gruppe B).

Die Dauer der Übelkeit wurde durch Metoclopramid von 12-24 (Median: 24) Stunden bei Placebo auf 3-24 (Median: 4) Stunden reduziert (siehe Abb. 8).

In der Placebo behandelten Gruppe bewerteten 6 von 8 Patienten die Übelkeit als stark, im Gegensatz zu keinem von 8 in der Metoclopramid behandelten Gruppe. Hier bewerteten 5 von 8 Personen die Intensität als schwach, 1(er) als mäßig (siehe Abb. 9).

Unruhe/Rastlosigkeit, unwillkürliche Muskelbewegungen und Muskelsteifigkeit als subjektiver Ausdruck für die extrapyramidalmotorische Symptomatik (Akathisie, Dystonie und Rigor) wurden bei den mit Metoclopramid behandelten Patienten häufiger beobachtet: mindestens eines der genannten Symptome wurde 2mal in der Placebo-Gruppe, jedoch 13mal in der Metoclopramid-Gruppe bei jeweils 8 Zyklen aufgezeichnet

(2/24 zu 13/24; siehe Tab. 10). Am häufigsten wurde Unruhe/Rastlosigkeit genannt: 7/8 der mit Metoclopramid Behandelten gaben dieses Symptom an. Im Gegensatz dazu erwähnten nur 1/8 der mit Placebo Behandelten dieses Symptom. Bei der Prüfung von Unruhe/Rastlosigkeit auf Unabhängigkeit mit dem exakten Test nach R.A. Fisher, ergibt sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ein signifikant häufigeres Auftreten dieser Symptome unter Metoclopramid. Müdigkeit und Schläfrigkeit traten in der Placebo-Gruppe 3mal, in der Metoclopramid-Gruppe 8mal (3/16 zu 8/16) auf (siehe Tab. 10).

Unter Metoclopramid-Gabe litten 4 Patienten an vermehrtem Stuhldrang, unter Placebo nur einer.

Keine der unerwünschten Wirkungen mußte behandelt werden. Die subjektive Einschätzung der unerwünschten Wirkungen ergab für die mit Placebo behandelten Patienten bei 7/8 eine starke, bei 1/8 eine mäßige Beeinträchtigung. Dagegen empfand keiner der mit Metoclopramid Behandelten die Beeinträchtigung als stark und nur 1/8 als mäßig (siehe Abb. 10). 3/8 beobachteten keine Beeinträchtigung, 4/8 schätzten sie als schwach ein. Fünf der mit Placebo behandelten Patienten und 3 der mit Metoclopramid behandelten Patienten beklagten den scharfen oder stechenden Geschmack der Lösung.

7 von 8 Patienten in der Placebo-Gruppe bewerteten die antiemetische Therapie dieses Zyklus als schlechter im Vergleich zu vorangegangenen Behandlungen. Im Gegensatz dazu stuften 5 von 8 Patienten in der Metoclopramid-Gruppe die Therapie während der Untersuchung als besser, 3 von 8 als gleich den vorangegangenen Therapien ein. Alle Patienten, die mit Metoclopramid behandelt wurden, würden dieses antiemetische Behandlungsschema wiederholen.

Die zur Beurteilung der Resorption zum Zeitpunkt 2 Stunden abgenommenen Plasmaspiegel (Tab. 8) lagen in der

Verum-Gruppe zwischen 49 und 227 (Median: 64) ng/ml. Diese Werte liegen im unteren Grenzbereich der in der pharmakokinetischen Untersuchung ermittelten Daten (siehe Abb. 4). In der Placebo-Gruppe waren keine Spiegel nachweisbar.

3.2.2 Ambulante Untersuchung

Wie aus Abb. 3 ersichtlich hatten auch hier die mit Metoclopramid behandelten Patienten im Vergleich zu ihren Placebo behandelten Partnern eine geringere Anzahl an Brechepisoden. Damit war die zweiseitige Signifikanzschwelle nach 8 Behandlungspaares überschritten und die Studie konnte abgeschlossen werden ($2p < 0,1$). Die Anzahl der Brechepisoden betrug unter Placebo-Gabe 3-12 (Median: 7)/Zyklus, unter Metoclopramid-Gabe 0-3 (Median: 1)/Zyklus (siehe Abb. 5). Die Dauer des Erbrechens wurde durch Metoclopramid von 12-24 (Median: 12) Stunden, bei Placebo auf 0-12 (Median: 0) Stunden verkürzt (siehe Abb. 6).

Sieben von 8 der mit Placebo behandelten Patienten schätzten die Intensität des Erbrechens als stark ein, hingegen keiner von 8 aus der mit Metoclopramid behandelten Gruppe. Hier beurteilten 2 das Erbrechen als schwach und 3 als mäßig (siehe Abb. 7). In der Placebo-Gruppe war kein Patient vor Erbrechen geschützt, in der Metoclopramid-Gruppe 7 von 8: 3 waren vollständig (0 Brechepisoden/Zyklus), 4 klinisch hinreichend (0-2 Brechepisoden/Zyklus) (siehe Tab. 9) geschützt. Ein Patient hatte 3 Brechepisoden/Zyklus und galt daher als unzureichend antiemetisch geschützt.

Auch die Anzahl der Würgeepisoden/Zyklus war bei jedem Behandlungspaar unter Metoclopramid-Gabe vermindert. Es kam bei Placebo-Behandlung zu 3-10 (Median: 6) Würgeepisoden/Zyklus, bei Metoclopramid-Behandlung zu 0-12 (Median: 1,5) Würgeepisoden/Zyklus.

Durch die Metoclopramid-Behandlung konnte die Dauer der Übelkeit nur wenig beeinflußt werden. In der Placebo-Gruppe erstreckte sich die Übelkeit von 0 bis mehr als 24 Stunden; der Median betrug 20 Stunden. In der Metoclopramid-Gruppe trat Übelkeit über 0-24 Stunden auf und dauerte im Median 16 Stunden an (siehe Abb. 8). In beiden Gruppen setzte die Übelkeit nach durchschnittlich 4-5 Stunden ein. Sechs von 8 der mit Placebo behandelten Patienten bewerteten die Intensität der Übelkeit als stark, im Gegensatz zu keinem der 8 der mit Metoclopramid behandelten Patienten. Von ihnen bewerteten 6 die Übelkeit als schwach und einer als mäßig (siehe Abb. 9).

Unruhe/Rastlosigkeit, unwillkürliche Muskelbewegungen und/oder Muskelsteifigkeit als subjektiver Ausdruck einer extrapyramidalmotorischen Symptomatik (Akathisie, Dystonie und Rigor) wurden von den mit Placebo behandelten Patienten 3mal, von den mit Metoclopramid behandelten Patienten 12mal in jeweils 8 Zyklen angegeben (3/24 zu 12/24) (siehe Tab. 10). Wie in der stationären Untersuchung war Unruhe/Rastlosigkeit das am häufigsten genannte Symptom: 7/8 der Patienten unter Metoclopramid-Gabe, im Gegensatz zu 2/8 unter Placebo-Gabe. Bei der Prüfung dieser Symptomatik auf Unabhängigkeit mit dem exakten Test nach R.A. Fisher, ergibt sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ein signifikant häufigeres Auftreten von Unruhe/Rastlosigkeit unter Metoclopramid-Behandlung.

Müdigkeit und Schläfrigkeit überwogen diesmal bei den mit Placebo behandelten Patienten: sie wurden hier insgesamt 12mal, bei den Metoclopramid behandelten Patienten nur 5mal aufgezeichnet (12/16 zu 5/16).

Über vermehrten Stuhldrang berichteten 3 der mit Placebo behandelten und einer der mit Metoclopramid behandelten Patienten.

Keine der unerwünschten Wirkungen war behandlungsbedürftig.

Die subjektive Einschätzung der unerwünschten Wirkungen fiel unter Metoclopramid-Gabe günstiger aus: während 6 von 8 der unter Placebo stehenden Patienten sie als stark einschätzten, empfand dies keiner der Metoclopramid behandelten Patienten. Sie bewerteten die unerwünschten Wirkungen in 4 Fällen als schwach und in 3 Fällen als mäßig (siehe Abb. 10).

Im Vergleich zu der antiemetischen Therapie vorangegangener Zyklen beurteilten 1(er) von 8 der mit Placebo behandelten Patienten und 6 von 6 der mit Metoclopramid behandelten Patienten die Therapie während der Untersuchung als besser.

In der mit Metoclopramid behandelten Gruppe wurden für die zur Bestimmung der Resorption abgenommenen Plasmaspiegel Werte von 71-288 (Median: 100) ng/ml gefunden (siehe Tab. 8). Diese Werte liegen im unteren Grenzbereich der in der pharmakokinetischen Untersuchung ermittelten Daten (siehe Abb. 4). In der Placebo-Gruppe waren keine Plasmaspiegel nachweisbar.

4. DISKUSSION

4.1 Pharmakokinetik von oralem mittel- hochdosierten Metoclopramid

Fast alle Patienten erreichten das Resorptionsmaximum innerhalb der ersten halben Stunde. Lediglich bei einem Patienten wurde es erst nach zwei Stunden erreicht. Dies entspricht den pharmakokinetischen Daten von Bateman (1983), die auf ein Resorptionsmaximum nach 30 Minuten schließen lassen.

Eine solche "sturzartige" Resorption wird aus dem Kurvenverlauf der Plasmakonzentrationszeitkurve deutlich und ist an der sogenannten "Absorptionsnase" (Klotz 1984) erkennbar. Sie ist Ausdruck der Überlagerung der Absorption von der noch nicht abgeschlossenen Verteilungsphase, was zur Entstehung eines Pseudoverteilungsgleichgewichts (Gibaldi et al. 1969) führt. Dies wurde auch von Saller et al. (1985) bei parenteraler Verabfolgung mit schneller Aufsättigungsphase beobachtet.

In der für diese Daten errechneten absoluten Bioverfügbarkeit ergeben sich starke Schwankungen: sie reichte von 70-310%. Die Variabilität dieses Parameters wurde auch schon von Brinkmann (1984), wenn auch in noch größerem Umfang, und auch von Bateman (1983) beobachtet.

Zur Analyse dieser Variabilität bietet sich das von Ritschel (1973) vorgeschlagene LADME-Schema an. Es liefert die Grundlage für eine getrennte Analyse der einzelnen Phasen der Kinetik: Liberation-Absorption-Distribution-Metabolisierung-Elimination. Durch die flüssige Verabreichung des Wirkstoffs scheiden Störungen der Liberation als Grund für die Schwankungen aus.

Die Beeinflussung der Metabolisierungsrate und der Elimination durch Leberfunktionsstörungen (verminderte Stoffwechselkapazität, Verminderung der Plasmaei-

weiße) kann durch die Zulassung ausschließlich lebergesunder Patienten ausgeschlossen werden. Da die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten im Normbereich lag, erscheint auch eine renale Eliminationsstörung als Grund für die interindividuellen Schwankungen ausgeschlossen.

Da der Anteil der renalen Clearance an der totalen Plasmaclearance nur 25-40% (Bateman 1983) beträgt, müssen die Besonderheiten der hepatischen Elimination von Metoclopramid ausführlicher diskutiert werden:

Metoclopramid wird in der Leber vor allem mit Schwefelsäure, aber auch mit Glucuronsäuren konjugiert, wobei es seine Wirksamkeit verliert. Bei oraler Gabe kann entsprechend ein first-pass-Effekt vermutet werden, der sicher individuell verschieden ausfällt. Nach der durch die Konjugation vorhandenen Polarisierung des Moleküls und der gleichzeitig damit verbundenen Erhöhung des Molekulargewichts, wird eine biläre Exkretion wahrscheinlich. Im Darm vorhandene Bakterien überführen, durch Spaltung der Glucuronid- bzw. Sulfatbindungen mit ihren β -Glucuronidasen und Sulfatasen, den Wirkstoff wieder in seine lipophile, apolare Form und machen ihn so der erneuten Absorption zugänglich. Dadurch kommt eine enterohepatische Zirkulation zustande (Klaassen 1984 und Watkins 1984).

Auch Bateman (1983) vermutet einen enterohepatischen Kreislauf; er soll für die starke Verminderung der totalen Clearance bei niereninsuffizienten Patienten verantwortlich sein, da bei dem oben genannten Verhältnis von CL_{tot} zu CL_R die drastische Senkung der CL_{tot} durch die renale Funktionseinbuße allein nicht zu erklären ist. Geht man jedoch von einer enterohepatischen Zirkulation aus, so wird verständlich, daß bei verminderter renaler Ausscheidung der rezirkulierende Anteil zunimmt und damit die totale Clearance um ein Vielfaches abnimmt.

Anhaltspunkte für einen enterohepatischen Kreislauf findet man auch im biphasischen bzw. "treppenförmigen" Abfall der Plasmakonzentrationskurve (Dost 1953; Pedersen und Miller 1979+1980; Colburn 1983). Unterschiede im first-pass-Effekt, in der Darmflora, in der enzymatischen Aktivität der Darmbakterien und die Tatsache, daß Metoclopramid selbst eine Veränderung der Magen-Darm-Motilität und damit Änderungen in der Kinetik herbeiführen kann, bieten mehrere, zum Teil gegensätzlich wirkende Beeinflussungsmöglichkeiten der pharmakokinetischen Parameter an. Die für die hier verwandte Dosierung (3,5 mg/kgKG p.o.) errechnete Clearance stimmt mit der für die Dosierungsstufen 14 und 7 mg/kgKG p.o. errechneten Clearance überein (Brinkmann 1984). Damit zeigt sich auch bei oraler Verabfolgung eine dosislineare Kinetik. Durch die hier dargestellten pharmakokinetischen Befunde, die sich in guter Übereinstimmung mit den für die parenterale Verabfolgung errechneten Parameter befinden (Kern 1985), läßt sich auf Grund der hohen Bioverfügbarkeit bei oraler Applikation eine der parenteralen Verabreichung vergleichbare antiemetische Wirksamkeit erwarten.

4.2 Pharmakodynamik von oralem mittel- hochdosierten Metoclopramid

Bei der Durchführung von Studien, die sich mit der Antiemesis bei Nicht-Cisplatin-Schemata beschäftigen, ergibt sich das Problem, daß die unterschiedliche Emetogenität der Einzelsubstanzen, zum Teil auch in Abhängigkeit von der Dosierung und ihrer Anwendung mit anderen Cytostatika, die Beurteilung des eingesetzten Antiemetikums erschwert.

Ausgehend von der Einschätzung der Autoren Borison und McCarthy (1983a) wurden Schemata zugelassen, die in ihrer emetischen Wirkung vergleichbar erscheinen.

Diese Krebs-Chemotherapien enthalten alle mindestens eine Substanz mit ausgeprägter emetischer Aktivität: hochdosiertes Cyclophosphamid, Dacarbazin und Aktinomycin D und dazu Substanzen mäßiger oder schwacher emetischer Wirkung (Vincristin, Adriamycin, Bleomycin, Procarbazin, Stickstoff-Lost).

Neben der unterschiedlichen Inzidenz und Intensität des Erbrechens sind jedoch auch Beginn und Dauer der Symptomatik von den einzelnen Cytostatika abhängig. Cyclophosphamid-induzierte Übelkeit und Erbrechen beginnen bei erstmals behandelten Patienten meist erst nach einer Latenzzeit von 6 Stunden und erreichen ihren Höhepunkt nach 12 Stunden (Fetting et al. 1982a; David et al. 1984; Strum et al. 1984). Die eigentlich cytotoxischen und wohl auch emetogenen Substanzen entstehen aus Cyclophosphamid erst durch die Metabolisierung in der Leber (Bagley et al. 1973; Fetting et al. 1982a). Dies erklärt die Befunde von David et al. (1984), die bei hochdosierter Gabe von Metoclopramid eine halbe Stunde vor und nach Verabreichung der Cytostase mit Cyclophosphamid keinen antiemetischen Schutz erreichen konnten: Metoclopramid war entsprechend seiner Halbwertszeit nach Verstreichen der Latenzzeit nicht mehr in ausreichender Konzentration im Körper vorhanden. Demgegenüber setzt die Symptomatik bei Dacarbazin ohne nennenswerte Latenz bereits nach 1-2 Stunden ein. Beide zeitlichen Verläufe von Übelkeit und Erbrechen ließen sich durch die hier verwendete Dosierung beherrschen: die schnelle Aufsättigung sorgte für ausreichend hohe Spiegel in den ersten Stunden, die über 14 Stunden anhaltende Erhaltung gewährte antiemetischen Schutz auch bei spät einsetzenden Symptomen. Neben der Vergleichbarkeit der Schemata ist die Auswahl der Parameter und ihre Definition für die Abschätzung antiemetischer Wirksamkeit entscheidend (Maxwell 1982; Pater und Willan 1984).

Nur die getrennte Erfassung aller drei am Brechakt beteiligten Vorgänge - Übelkeit, Würgen und Erbrechen - wird der möglicherweise unterschiedlichen Beeinflussung durch ein Medikament gerecht. Aus diesem Grund ist auch die Bildung von Summenscores abzulehnen.

Die in anderen Studien angewandte Messung des Vomitus erscheint wenig aussagefähig, da dieser Parameter in erster Linie von der aufgenommenen Nahrungs- und Flüssigkeitsmenge abhängt. Darüberhinaus belastet die Messung Patienten und Pflegepersonal durch die gegenüber dem normalen klinischen Setting verlängerte Konfrontation mit dem Erbrochenen, da die Brechschalen nicht umgehend vernichtet werden können (Nerenz et al. 1982). Neben der Aufzeichnung der Anzahl der Brechepisoden und dem Zeitraum der Befindensänderung ist es notwendig, die Selbsteinschätzung dieser Symptome zu erfassen, da sich gezeigt hat, daß dieselbe Anzahl von Brech- und Würgeepisoden von verschiedenen Menschen unterschiedlich wahrgenommen wird und damit einen anderen Stellenwert bekommt. Die subjektiven Faktoren, die diese Symptomatik beeinflussen, können so wenigstens indirekt erfaßt werden (Rhodes et al. 1984).

Die von der WHO (1979) vorgeschlagene Gradierung von Übelkeit und Erbrechen ist nur wenig trennscharf. Erstens nimmt sie eine Vereinheitlichung der Symptome vor, indem sie Übelkeit als Grad 1 von Erbrechen ansieht; zweitens ist der Unterschied zwischen Grad 2 und 3, "vorübergehendes Erbrechen" bzw. "behandlungsbedürftiges Erbrechen", für die Einschätzung eines Antiemetikums wenig hilfreich.

Eine weitere Möglichkeit die antiemetische Wirksamkeit einer Therapie zu beurteilen, ist es, Patienten mit antiemetischer Erfahrung nach Bevorzugung ansonsten nach Wiederholung der Therapie zu fragen. Hier findet dann auch noch die Beurteilung der unerwünschten Wirkung ihren Eingang (Kessler et al. 1983).

Bei der statistischen Analyse erschien es wichtig, die

Zahl der Patienten mit einer unnötigen Nicht-Behandlung möglichst gering zu halten (Bross 1952; Weber 1972; Clayton 1982). Aus diesem Grund war die Untersuchung als Sequentialanalyse durchzuführen. Sie ermöglicht klinisch befriedigende Aussagen bei kleinstmöglichen Kollektiven, wenn der Unterschied zwischen den zu prüfenden Größen ausreichend groß ist.

Bisher lagen kaum Placebo-kontrollierte Studien (siehe Literaturvergleich 9.) zur antiemetischen Therapie bei chemotherapeutischen Kombinationen ohne Cisplatin vor. Bei allerdings nicht vergleichbarem Versuchsablauf (fehlende Angaben zu Beobachtungszeitraum, zugrundegelegten Cytostatika oder verwandter Dosierungsschemata) ergab sich teilweise kein Unterschied zwischen Placebo und wirksamer Substanz. Deshalb erschien es notwendig, trotz möglicher ethischer Bedenken, die Untersuchung kontrolliert durchzuführen. Die Kenntnis dieser Daten ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich.

Wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, kommt es unter Placebo tatsächlich zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Befindens der Patienten: mehr als 12 Brechepisoden/Zyklus und länger als 24 Stunden anhaltende Übelkeit decken sich mit der Einschätzung der Patienten, die diese Symptome in der Regel als "stark" empfanden.

Im Literaturvergleich ist das klinische Beschwerdebild jedoch deutlich weniger ausgeprägt als unter Cisplatin (Gralla 1983; Gralla et al. 1984).

In den Studien von Moertel et al. (1963) und Moertel und Reitemeier von 1969 und 1973 (siehe Literaturvergleich 9.) findet sich unter Cytostase mit 5-Fluoruracil unter Placebo Erbrechen bei 44%, 22%, 19% bzw. 38% der Patienten. Übelkeit trat hingegen bei 80% der Patienten von 1963 auf. Cassileth et al. fanden 1984 bei 9/10 Patienten unter Daunorubicin, Thioguanin und Cytarabin Übelkeit von ca. 3,8 Stunden Dauer und 1,2mal

Erbrechen in 24 Stunden (siehe Literaturvergleich 9.). Bei Frytak et al. (1979) leiden nur 16% der Patienten an Übelkeit, jedoch 65% an Übelkeit und Erbrechen. Bei den Patienten von Hamers (1978) beträgt die Dauer der Übelkeit 11 Stunden, der Zeitraum des Erbrechens 7,5 Stunden (siehe Literaturvergleich 9.).

Die größere Inzidenz und Intensität der Symptomatik ist einerseits auf die größere Emetogenität der hier zugelassenen Cytostatika zurückzuführen (z.B. hochdosiertes Cyclophosphamid gegenüber 5-Fluoruracil; vgl. Tab. 1), andererseits aber auch Resultat einer genaueren Planung und Durchführung dieser Studie:

Festlegung eines Beobachtungszeitraumes, Definition des Entscheidungskriteriums, festes Dosierungsschema. Wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, trat bei Metoclopramid-Gabe sowohl unter stationären, wie auch unter ambulanten Bedingungen signifikant weniger Erbrechen auf ($2p < 0,1$). In beiden Gruppen wurden außerdem auch Dauer und Selbsteinschätzung der Symptome günstig beeinflusst.

Würgeepisoden traten analog zu den Brechepisoden ebenfalls in der mit Metoclopramid behandelten Gruppe vermindert auf.

Dauer und Intensität der Übelkeit waren in der stationären Gruppe stärker verringert als in der ambulanten Gruppe.

In der stationären Gruppe waren alle Patienten vollständig oder gut (0-2 Brechepisoden/Zyklus) antiemetisch geschützt, in der ambulanten Gruppe war lediglich ein Patient nach dem hier angelegten Maßstab unzureichend antiemetisch geschützt (> 2 Brechepisoden/Zyklus). Dieser Patient hatte 3 Brechepisoden/Zyklus und ist damit, vergleicht man die Kriterien anderer Arbeitsgruppen (siehe Literaturvergleich 9.), durchaus zufriedenstellend antiemetisch behandelt. Ein Teil der zu dieser Untersuchung zugelassenen Schemata enthalten Prednison in einer Dosierung bis zu

100 mg/Tag. Die Schemata sind jedoch in der stationären Studie zu gleichen Teilen in der Placebo-, wie in der Metoclopramid-Gruppe enthalten, in der ambulanten Untersuchung sogar in der Placebo-Gruppe überrepräsentiert. Damit scheidet eine durch die Anwesenheit von Prednison ausgelöste Beeinflussung der Ergebnisse zugunsten von Metoclopramid aus. Außerdem ist weiterhin ungeklärt, ob Prednison in der hier verwandten Dosierung antiemetisch wirkt.

Die antiemetische Wirkung von Metoclopramid bei Nicht-Cisplatin-Schemata ist mit der von anderen Arbeitsgruppen beschriebenen vergleichbar, im Vergleich zu anderen Antiemetika meist überlegen. Studien zur antiemetischen Wirksamkeit von Metoclopramid und anderen Antiemetika sind am Ende dieser Arbeit tabellarisch (siehe Literaturvergleich 9.) aufgeführt. Sie sollen wegen ihrer mangelnden Vergleichbarkeit nur kurz diskutiert werden. Es wurden außer Metoclopramid und Alizaprid Butyrophenone, Phenothiazine, Steroide, Cannabinoide, Domperidon, einige Einzelsubstanzen z.B. Trimethobenzamid, Benzquinamid, Lorazepam und eine Kombinationstherapie bestehend aus Dexamethason, Metoclopramid, Thiethylperazin, Diazepam und Diphenhydramin getestet.

Mit Ausnahme der Untersuchungen von Tyson et al. (1982), Bateman et al. (1983) und David et al. (1984) lassen sich die übrigen Arbeiten über Metoclopramid aufgrund unzureichender Darlegung der Versuchsbedingungen: Beobachtungszeitraum, Dosierung, nicht differenzierbare Darstellung Cisplatin/Nicht-Cisplatin gemischter Kollektive nicht vergleichen.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung geht aus den Daten hervor, daß Metoclopramid in niedriger Dosierung (60-120 mg/Zyklus) nicht wirksam, eine Behandlung im Hochdosisbereich jedoch nicht erforderlich ist.

In der Untersuchung von Tyson et al. (1982) können mit einer Metoclopramid-Dosis von 700 mg/Zyklus (2 mg/kgKG 5mal) bei 9/10 Patienten die Brechepisoden auf 0-2/24 Stunden, bei 1/10 Patienten auf 3-5/24 Stunden reduziert werden.

Bateman et al. (1983) erzielten mit Dosierungen von 150, 360 und 420 mg/Zyklus dosisunabhängig bei 14/18 Patienten vollständige Antiemesis (0 Brechepisoden/Zyklus) und bei 4/18 Patienten klinisch hinreichenden Schutz (≤ 2 Brechepisoden/Zyklus).

Die Arbeit von Bateman et al. (1983) und die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß man antiemetischen Schutz bei 90% der Patienten mit weitaus geringeren Dosen als den, in der Therapie des Cisplatin-induzierten Erbrechens üblichen, erreichen kann. Eine ausreichend lange Dosierung nach schneller Aufsättigung ermöglicht die Anwendung von Metoclopramid im mittleren Dosisbereich. Im Hinblick darauf und um den Patienten längere Wartezeiten in der Ambulanz zu ersparen (1. Einnahmezeitpunkt bei oraler Verabfolgung 2 Stunden v o r der Cytostase), erscheint es sinnvoll, eventuell die ersten beiden Metoclopramid-Gaben parenteral (1. Verabfolgung eine halbe Stunde vor der Cytostase), die Weiterführung der Therapie oral durchzuführen.

Mit konventionell dosierten Phenothiazinen und Butyrophenonen lassen sich in Abhängigkeit vom zugelassenen chemotherapeutischen Schema bei bis zu 60% der Patienten antiemetische Wirksamkeit feststellen. Leider sind bei diesen Studien die Gradierung der Symptomatik und die Definition des Therapieerfolgs nur wenig trennscharf. Trotzdem erweist sich Metoclopramid in der hier verwandten Dosierung als wirksamer als die in den Untersuchungen geprüften Substanzen.

In den Studien von Moertel et al. (1963) und Moertel und Reitemeier (1969, 1973) wurden verschiedene Phenothiazine und Metoclopramid in niedriger Dosierung geprüft. Die Inzidenz des Erbrechens konnte nur um 24%,

8%, 6% bzw. 26% gegenüber Placebo gesenkt werden. Als unerwünschte Wirkung stand die Sedierung bei 10-50% der Patienten im Vordergrund. Es gibt jedoch Hinweise, daß höhere Dosierung zu einer verbesserten Wirksamkeit, wenn auch mit gleichzeitig vermehrten unerwünschten Wirkungen, führt (Israel und Rodary 1978).

Mit Steroiden läßt sich meist eine dem Metoclopramid vergleichbare antiemetische Wirksamkeit erzielen. Cassileth et al. (1984) erreichten mit Dexamethason bei 10 von 14 Patienten vollständige Antiemesis, ohne daß unerwünschte Wirkungen aufgetreten wären.

Gegen die Verwendung solcher hochdosierter Steroide sprechen jedoch eine Reihe von Faktoren:

1. ungeklärter Einfluß auf das Tumorwachstum
2. mögliche Wechselwirkung mit der cytostatischen Therapie
3. Beeinflussung der körpereigenen Abwehr (Beeinträchtigung der Infektabwehr)

(Uzzan et al. 1984).

Natürliche und synthetische Cannabinoide zeigen teils, vor allem bei jüngeren Patienten, ausreichende antiemetische Wirkung, teils eine den herkömmlich dosierten Phenothiazinen vergleichbare Wirkung. Der therapeutische Effekt ist allerdings dem der hier verwandten Metoclopramid-Behandlung unterlegen. Gleichzeitig treten häufiger, oft schwerwiegende, unerwünschte Wirkungen auf, z.B. Dysphorie. Sie wurde bei älteren Menschen weitaus häufiger beobachtet, weshalb sich die Behandlung dieser Altersgruppe mit Cannabinoiden verbietet. In Deutschland ist keines der getesteten Präparate zugelassen.

Frytak et al. untersuchten 1979 die antiemetische Wirksamkeit von Tetra-Hydrocannabinol und Prochlorperazin. Unter Tetra-Hydrocannabinol sank die Inzidenz von Übelkeit um 11-40%, die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen um 9-12%. An unerwünschten Wirkungen trat unter Tetra-Hydrocannabinol Sedierung insgesamt häufiger auf;

gleichzeitig kam es 2mal zu Euphorie ("High") und 1mal zur Dysphorie.

In einer Dosierung von 10-40 mg/Zyklus erscheint Domperidon als nicht wirksam (gleichwertig der Niedrigdosis-Behandlung mit Metoclopramid).

Hamers (1978) erreichte mit Domperidon in einer Dosierung von einmalig 16 mg i.v. geringfügige Änderungen in der Symptomatik: die Dauer der Übelkeit wurde um 4 Stunden, der Zeitraum des Erbrechens um 1,5 Stunden verkürzt.

Unter den anderen Antiemetika zeigt nur noch Lorazepam antiemetische Wirkung, allerdings geht die Wirkung stets mit einer sehr starken Sedierung einher (Maher 1981). Da es anscheinend weniger die Inzidenz des Erbrechens senkt, sondern vielmehr die Erinnerung an die Unannehmlichkeit dieses Vorgangs löscht (Bishop et al. 1984), muß mit einer erhöhten Aspirationsgefahr gerechnet werden. Die von Aapro et al. (1984) angewandte Kombinationstherapie ist zwar ebenso antiemetisch wirksam, durch die Gefahr unvorhersehbarer Wechselwirkungen und der möglichen Verstärkung von unerwünschten Wirkungen therapeutisch abzulehnen.

Bei den von den Patienten angeführten unerwünschten Wirkungen steht Unruhe/Rastlosigkeit an der Spitze (bei 90% der Patienten). Dieses Symptom sollte als subjektiver Ausdruck von Akathisie, also einer der möglichen extrapyramidal-motorischen Wirkungen von Metoclopramid, ausgewertet werden. Der Vergleich der Selbsteinschätzung der unerwünschten Wirkungen zeigt jedoch, daß sowohl unter ambulanter wie unter stationärer Behandlung die Patienten unter Placebo-Gabe mehr beeinträchtigt erscheinen als unter Metoclopramid. Dafür kann es zwei Gründe geben:

1. In die Einschätzung der unerwünschten Wirkungen fließt die antiemetische Wirksamkeit des Pharmakons ein, d.h. die Beeinträchtigung durch Übelkeit und Erbrechen wird stärker empfunden als die durch

eventuell auftretende unerwünschte Wirkungen.

2. Vom Patienten empfundene Unruhe/Rastlosigkeit muß nicht mit dem vom Kliniker definierten Begriff der Akathisie identisch sein. Das gilt für alle im Fragebogen aufgeführten Umschreibungen der klinischen Symptome.

Dafür spricht auch der Vergleich mit den Daten von Kern (1985), wo, bei gleicher Dosierung, die unerwünschten Wirkungen von einem Mediziner erhoben wurden. Unter diesen Bedingungen fand sich nur bei 50% der Patienten Akathisie.

Dies und die Tatsache, daß die Patienten die in der Untersuchung verwandte antiemetische Therapie wiederholen würden bzw. als besser im Vergleich zu vorangegangenen einschätzten, läßt den Schluß zu, daß trotz der Häufigkeit, mit der unerwünschte Wirkungen angegeben wurden, das Befinden der Mehrzahl der mit Metoclopramid behandelten Patienten günstig beeinflußt werden konnte. Allerdings lassen die kleinen Fallzahlen dieser Untersuchung (jeweils 16 Patienten) und die oben beschriebenen Schwierigkeiten bei der Symptomerfassung keine abschließende Aussage zum Risiko einer mittelhochdosierten Metoclopramid-Behandlung zu.

Für die antiemetische Wirksamkeit von Metoclopramid konnte, soweit anhand der kleinen Fallzahl beurteilbar, kein klinisch relevanter Unterschied zwischen stationärer und ambulanter Behandlungsform gefunden werden. Vergleicht man allerdings Anzahl und Ausprägung der unerwünschten Wirkungen unter den verschiedenen Behandlungen (siehe Tab. 11), so findet man, daß bei Placebo-Gabe unter ambulanten Bedingungen, die für den Patienten ungünstigsten Bedingungen herrschen (Anzahl groß, Ausprägung stark).

Dagegen geben unter stationären Bedingungen mit Placebo behandelte Patienten erheblich weniger Nebenwirkungen an, die allerdings in ihrer Ausprägung eben-

falls mit "stark" bewertet werden.

Für die mit Metoclopramid behandelten Patienten ist die Anzahl der unter ambulanter wie stationärer Behandlung angegebenen Symptome gleich. Hier steht der relativ großen Anzahl jedoch eine geringe Ausprägung gegenüber.

Es scheint, als könne die Selbstwahrnehmung in der häuslichen Umgebung, als Kranker unter Gesunden, zu einer sich in Anzahl und Ausprägung widerspiegelnden Symptomverstärkung führen (Carey et al. 1983). Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von Steele et al. (1980). Auch sie fanden unter den ambulanten Patienten den höchsten Median in Dauer und Frequenz der Brechepisoden. Außerdem bewerteten diese Patienten die Übelkeit häufiger als mäßig bis schwer.

Van der Vegt et al. (1983) konnten eine Zunahme der unerwünschten Wirkungen unter Nabilone bei ambulanter Verabreichung verzeichnen.

Möglicherweise nimmt die Belastung für eine Reihe von Patienten unter ambulanten Bedingungen zu. Man sollte daher dem Patienten, wenn möglich, beide Formen zur Wahl stellen: die ambulante Form mit ihrer größeren Freizügigkeit was die Beibehaltung des normalen Lebensrhythmus angeht, die stationäre Form mit dem schützenden Umfeld der Klinik (Sicherheit der Betreuung) und der Möglichkeit zum Austausch mit anderen Patienten. Die hier dargestellte Bedeutung der Umgebung des Patienten steht im Einklang mit bisher üblichen verhaltenstherapeutischen Maßnahmen, deren Ziel es ist, durch supportive Maßnahmen, Relaxationstechniken usw. die Belastung während der Cytostase zu reduzieren und so einen entscheidenden Stimulus für das Entstehen antizipatorischen Erbrechens auszuschalten (Nesse et al. 1980; Love et al. 1983).

Für die hier untersuchten Schemata ohne Cisplatin läßt sich die vorgeschlagene Behandlungsmethode mit oralem mittelhochdosierten Metoclopramid als ausreichend antiemetisch wirksam und, soweit dies bei der begrenzten Fallzahl möglich ist, mit abschätzbarem und vertretbarem Risiko behaftet, darstellen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Pharmakokinetik und die antiemetische Wirksamkeit von oralem mittelhochdosierten Metoclopramid (Paspertin^R) bei den cytostatischen Kombinationen: ACO, CHOP, ABVD, COPP, M-COPP, COP-Bleo und Bleomycin/Vincristin/Aktinomycin D untersucht.

Die Pharmakokinetik wurde an 6 Patienten (42-71 Jahre) untersucht.

Anhand von 2 Sequentialanalysen an je 16 stationären (22-65 Jahre) und 16 ambulanten (18-66 Jahre) Patienten wurde die antiemetische Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo geprüft.

Die Gesamtdosis betrug 3,5 mg/kgKG/Zyklus. Die antiemetische Behandlung begann 2 Stunden (h) vor Cyto- statika-Gabe (Zeitpunkt 0 h). Aufsättigungsdosis: 0,7 mg/kgKG (entsprechend 0,35 mg/kgKG/h) zum Zeitpunkt 0 h; Erhaltungsdosis: 0,7 mg/kgKG (entsprechend 0,175 mg/kgKG/h) ab dem Zeitpunkt 2 h alle 4 h.

Folgende pharmakokinetische Daten wurden ermittelt (Median/Spannweite):

- Das Resorptionsmaximum lag bei 0,5 (0,5-2) h.
- Die Eliminationshalbwertszeit, $t_{1/2}$, betrug 6 (3-7) h.
- Die AUC_{SS} lag bei 1125 (1000-2760) ng x h/ml.
- Die absolute Bioverfügbarkeit, f, entsprach 96% (70-310%).
- Die Clearance, CL, betrug 0,63 (0,25-0,68) l/h x kg.
- Das Verteilungsvolumen, V, war 4,7 (1,3-6,8) l/kg.

Antiemetischer Schutz (0-2 Brechepisoden/Zyklus) wurde unter stationären Bedingungen bei 8/8, unter ambulanten Bedingungen bei 7/8 Patienten erzielt.

Sowohl klinische Analyse, als auch die ermittelte hohe Bioverfügbarkeit, lassen die antiemetische Wirksamkeit von oralem Metoclopramid der nach parenteraler Applikation beobachteten vergleichbar erscheinen. Es traten keine unerwünschten Wirkungen auf, die eine zusätzliche Behandlung oder einen Therapieabbruch erforderlich gemacht hätten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

AAPRO MS, PLEZIA PM, ALBERTS DS, GRAHAM V, JONES SE, SURWIT EA, MOON TE: Double-blind crossover study of the antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone versus high-dose metoclopramide. J Clin Oncol 2 : 466-471 (1984)

AHMEDZAI S, CARLYLE DL, CALDER IT, MORAN F: Antiemetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy. Br J Cancer 48 : 657-663 (1983)

AKWARI OE: The gastrointestinal tract in chemotherapy-induced emesis. A final common pathway. Drugs 25 (Suppl. 1): 18-34 (1983)

ALBIBI R, McCALLUM RW: Metoclopramide : pharmacology and clinical application. Ann Int Med 98 : 86-95 (1983)

ALTMAIER EM, ROSS WE, MOORE K: Pilot investigation of the psychologic functioning of patients with anticipatory vomiting. Cancer 49 : 201-204 (1982)

ARCHER CB, AMLOT PL, TROUNCE JR: Antiemetic effect of nonabine in cancer chemotherapy : a double-blind study comparing nonabine and chlorpromazine. Br Med J 286 : 350-351 (1983)

BAGLEY CM, BOSTIK FW, deVITA (jr) VT: Clinical pharmacology of cyclophosphamide. Cancer Res 33 : 226-233 (1973)

BAKER JJ, LOKEY JL, PRICE NA, BOWEN J, WINOKUR SH: Comparision of dexamethasone plus prochlorperazine to placebo plus prochlorperazine as antiemetics for cancer chemotherapy. Proc Amer Ass Cancer Res & Amer Soc Clin Oncol 19 : 339 ASCO Abstr. C-81 (1980)

BATEMAN DN, PROCTOR SJ, RAWLINS MD, TAYLOR WB: Kinetics and efficacy of high-dose metoclopramide used in the prevention of cytotoxic-induced nausea and vomiting. Br J Pharmacol 80: 490 (1983)

BATEMAN DN: Clinical pharmacokinetics of metoclopramide. Clin Pharmacokinet 8 : 523-529 (1983)

BISHOP JF, OLVER IN, WOLF MM, MATTHEWS JP, LONG M, BINGHAM J, HILLCOAT BL, COOPER IA: Lorazepam : a randomized, double-blind crossover study of a new antiemetic in patients receiving cytotoxic chemotherapy and prochlorperazine. Journal of Clinical Oncology 2 : 691-695 (1984)

BORISON HL, MCCARTHY LE: Physiologic basis of nausea and vomiting, in Poster DS, Penta JS, Bruno S (eds) : Treatment of cancer chemotherapy induced nausea and vomiting. Masson, New York-Paris-Barcelona-Milan-Mexico City-Rio de Janeiro, p 33-39 (1981)

BORISON HL, MCCARTHY LE: Neuropharmacology of chemotherapy-induced emesis. Drugs 25 (Suppl.1) : 8-17 (1983a)

BORISON HL, McCARTHY LE: Neuropharmacologic mechanisms of emesis in: Laszlo J (ed): Antiemetics and cancer chemotherapy. William & Wilkins, Baltimore-London, p 6-20 (1983b)

BRODGEN RN, CARMINE AA, HEEL RC, SPEIGHT TM, AVERY GS: Domperidone: a review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. Drugs 24 : 360-400 (1982)

BROSS I: Sequential medical plans. Biometrics 8 : 188-205 (1952)

BRINKMANN C: Pharmakokinetik und -dynamik von Metoclopramid in hoher peroraler Dosierung zur Prophylaxe von Cisplatin-induziertem Erbrechen. Inauguraldissertation, Frankfurt am Main (1985)

BRUERA ED, ROCA E, CEDARO L, CHACON R, ESTEVEZ R: Improved control of chemotherapy-induced emesis by the addition of dexamethasone to metaclopramide in patients resistant to metoclopramide. Cancer Treat Rep 67 : 381-383 (1983)

BUI NB, MARIT G, HOERNI B: High-dose metoclopramide in cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer Treat Rep 66 : 2107-2108 (1982)

CAREY MP, BURISH TG, BRENNER DE: Delta-9-tetrahydrocannabinol in cancer chemotherapy : research problems and issues. Ann Int Med 99 : 106-114 (1983)

CASSILETH PA, LUSK EJ, TORRI S, GERSON SL: Antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone in induction therapy in acute nonlymphocytic leukemia. Ann Int Med 100 : 701-702 (1984)

CHANG AE, SHILING DJ, STILLMAN RC, GOLDBERG NH, SEIPP CA, BAROFSKY I, SIMON RM, ROSENBERG SA: Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate : a prospective, randomized evaluation. Ann Int Med 91 : 819-824 (1979)

CHANG AE, SHILING DJ, STILLMAN RC, GOLDBERG NH, SEIPP CA, BAROFSKY I, ROSENBERG SA: A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. Cancer 47 : 1746-1751 (1981)

CLAYTON DG: Ethically optimised designs. Br J Clin Pharmacol 13 : 469-480 (1982)

COLBURN WA: Pharmacokinetic analysis of concentration-time data obtained following administration of drugs that are recycled in the bile. J Pharm Sci 73 : 313-317 (1984)

COLLS BM, FERRY DG, GRAY AJ, HARVEY VJ, McQUEEN EG: The antiemetic activity of tetrahydrocannabinol versus

metoclopramide and thiethylperazine in patients undergoing cancer chemotherapy. New Zealand Medical Journal 91 : 449-451 (1980)

DANIEL EE: Pharmacology of adrenergic, cholinergic and drugs acting on other receptors in the gastrointestinal muscle, in: Bertaccine G (ed): Mediators and drugs in gastrointestinal motility. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, Bd.59 Teil II, p 249-322 (1982)

DAVID M, DURAND M, CHAUVERGNE J, MAURIAC L, BUI BN, HOERNI B: Cyclophosphamide, methotrexate and 5-FU (CMF)-induced nausea and vomiting: a controlled study with high-dose metoclopramide. Cancer Treat Rep 68 : 921-922 (1984)

DIEM K, LETTNER C(eds): Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen.7.Auflage. Geigy, Basel (1968)

DOST H: Der Blutspiegel. Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit. Thieme Verlag, Leipzig, S.54-56 (1953)

DSOUZA DP, REYNTJENS A, THORNES RD: Domperidone in the prevention of nausea and vomiting induced by antineoplastic agents : a threefold evaluation. Curr Ther Res 27 : 384-390 (1980)

EKERT H, WATERS KD, JURK H, MOBILIA J, LOUGHNAN P: Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. Med J Aust 2 : 657-659 (1979)

ELL C, KÖNIG HJ: Chemotherapie maligner Tumoren, Erbrechen und Übelkeit - was tun ? Fortschr Med 102 : 913-915 (1984)

FELDMAN M: Nausea and vomiting, in: Sleisenger M H, Fordtran JS (eds): Gastrointestinal disease. 3rd ed. W&B Saunders, Philadelphia-London-Toronto-Mexico City-Rio de Janeiro-Sydney-Tokyo, p 160-177 (1983)

FERNANDEZ AG, MASSINGHAM R: Peripheral receptor populations involved in the regulation of gastrointestinal motility and the pharmacological actions of metoclopramide-like drugs. Life Sci 36 : 1-14 (1985)

FETTING JH, GROCHOW LB, FOLSTEIN MF, ETTINGER DS, COLVIN M: The course of nausea and vomiting after high-dose cyclophosphamide. Cancer Treat Rep 66 : 1487-1493 (1982a)

FETTING JH, MCCARTHY LE, BORISON HL, COLVIN M: Vomiting induced by cyclophosphamide and phosphoramide mustard in cats. Cancer Treat Rep 66 : 1625-1629 (1982b)

FETTING JH, WILCOX PM, IWATA BA, CRISWELL EL, BOSMAJIAN LS, SHIEDLER VR: Anticipatory nausea and vomiting in an ambulatory medical oncology population. Cancer Treat Rep 67: 1093-1098 (1983)

FRYTAK S, MOERTEL CG, O'FALLON JR, RUBIN J, CREAGAN ET,

- O'CONNELL MJ, SCHUTT AJ, SCHWARTAU NW: Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. *Ann Int Med* 91 : 825-830 (1979)
- GARB S, BEERS AL, BOGARD M, McMAHON RT, MANGALIK A, ASHMAN AC, LEVINE S: Two-pronged study of tetrahydrocannabinol (THC) prevention of vomiting from cancer chemotherapy. *IRCS Med Sci* 8 : 203-204 (1980)
- GIBALDI M, NAGASHIMA R, LEVY G: Relationship between drug concentration in plasma or serum and amount of drug in the body. *J Pharm Sci* 58 : 193-197 (1969)
- GLAUS A: Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Nausea/Emesis und Alopezie bei Tumorpatienten. *Med Welt* 35 : 1212-1214 (1984)
- GRALLA RJ : Metoclopramide. A review of antiemetic trials. *Drugs* 25 : 63-73 (1983)
- GRALLA R J, TYSON LB, BRODIN LA, CLARK RA, KELSEN DP, KRIS MG, KALMAN LB, GROSHEN S: Antiemetic therapy : a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Cancer Treat Rep* 68 : 163-172 (1984)
- HAMERS J: Cytostatic therapy-induced vomiting inhibited by domperidone. *Biomedicine* 29 : 242-244 (1978)
- HARRINGTON RA, HAMILTON CW, BRODGEN RN, LINKEWICH JA, ROMANKIEWICZ JA, HEEL RC: Metoclopramide : an updated review of its pharmacological properties and chemical use. *Drugs* 25: 451-494 (1983)
- HERMAN TS, EINHORN LH, JONES SE, NAGY C, CHESTER AB, DEAN JC, FURNAS B, WILLIAMS SD, LEIGH SA, DORR RT, MOON TE: Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 300 : 1295-1297 (1979)
- HIGI M, NIEDERLE N, BIERBAUM W, SCHMIDT CG, SEEGER S: Pronounced antiemetic activity of the antipsychotic drug levopromazine (L) in patients receiving cancer chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 97 : 81-86 (1980)
- HURLEY ID, ESHELMAN FD: Trimethobenzamide HCl in the treatment of nausea and vomiting associated with antineoplastic chemotherapy. *J Clin Pharmacol* 20 : 352-356 (1980)
- HUYS J: Cytostatic-associated vomiting effectively inhibited by domperidone. *Cancer Chemother Pharmacol* 1 : 215-218 (1978)
- ISREAL L, RODARY, C: Treatment of nausea and vomiting related to anti-cancerous multiple combination chemotherapy. *J Int Med Res* 6 : 235-240 (1978)
- JENNER P, MARSDEN CD: The substituted benzamides - a novel class of dopamine antagonists. *Life Sci* 25 : 479-486 (1979)

JONES B, STONE MG: Mechanisms of gastric distension following cytotoxic drugs. Effects of metoclopramide. Br J Cancer 48 : 128 (Abstract) (1983)

JOSS RA, GALEAZZI R, GERVASI A, GODAT F, GOLDBIRSCHE A, BRUNNER KW: Nausea und Erbrechen bei der Chemotherapie maligner Tumoren. Schweiz med Wschr 111 : 1614-1622 (1981)

JOSS RA, GALEAZZI R, BRUNNER KW: Continuous infusion of high-dose metoclopramide for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving cancer chemotherapy. Eur J Clin Pharmacol 25 : 35-39 (1983a)

JOSS RA, GERVASI A, GOLDBIRSCHE A, BRUNNER KW: Hochdosiertes Methylprednisolon als Antiemetikum beim zytostatika-bedingten Erbrechen. Schweiz med Wschr 113 : 426-429 (1983b)
R

KALI-CHEMIE PHARMA GMBH: Stabilität von Paspertin -Tropfen 10 mg/ml mit Leitungswasser, Granini Apfelsaft und Orangensaft über 24 Stunden. Prüfprotokoll vom 25.5.1983. Hannover (1983)

KENNY IB, WILKINSON PM: Levonantradol effectiveness in cancer patients resistant to conventional anti-emetics. Clinical Oncology 8 : 335-339 (1982)

KERN S: Dosisabhängigkeit der erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Metoclopramid bei Patienten mit Cisplatin-Behandlung. Inauguraldissertation. Frankfurt am Main (1985)

KESSLER J, AAPRO M, PLEZIA P, ALBERTS D, GRAHAM V: Five-drug antiemetic combination for prevention of chemotherapy related nausea and vomiting. 2nd European Conference on Clinical Oncology. Cancer Nursing. Abstract Nr. 22-26, Amsterdam (1983)

KILBINGER H, KRUEL R, PFEUFFER-FRIEDRICH I, WESSLER I: The effects of metoclopramide on acetylcholin release and smooth muscle response in the isolated guinea-pig ileum. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 319 : 231-238 (1982)

KLAASSEN CD, WATKINS JB: Mechanisms of bile formation, hepatic uptake, and biliary excretion. Pharmacological Reviews 36 : 1-67 (1984)

KLOTZ U: Klinische Pharmakokinetik. 2.Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York (1984)

KLUIN-NELEMAN JC, NELEMAN FA, MEUWISSEN OJAT, MAES RAA: Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic in patients treated with cancer chemotherapy; a double-blind cross-over trial against placebo. Vet Human Toxicol 21 : 338-340 (1979)

KOVAL E, GARAY G: Metoclopramide or domperidone in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. 2nd European Conference on Clinical Oncology. Cancer Nursing, Abstract Nr. 22-03, Amsterdam (1983)

LASZLO J, LUCAS VS, HANSON DC, CRONIN CM, SALLAN SE: Levonantradol for chemotherapy-induced emesis : phase I-II oral administration. J Clin Pharmacol 21 : 51-56 (1981)

LASZLO J, LUCAS VS: Emesis as a critical problem in chemotherapy. N Engl J Med 305 : 948-949 (1981)

LASZLO J: Emesis as limiting toxicity in cancer chemotherapy, in: Laszlo J (ed) : Antiemetics and cancer chemotherapy. Williams and Wilkins, Baltimore-London, p 1-5 (1983a)

LASZLO J: Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. Drugs 25 (Suppl. 1) : 1-7 (1983b)

LEE BJ: Methylprednisolone as an antiemetic. N Engl J Med 304 : 486 (1981)

LOVE RR, NERENZ DR, LEVENTHAL H: The development of anticipatory nausea during cancer chemotherapy. Proc Amer Ass Cancer Res & Amer Soc Clin Oncol, ASCO Abstract C-183 (1983)

LOWENBRAUN S, CUNITZ G, BENTON R, BIRCH R: Double-blind comparison of the antiemetic effects of chlorpromazine alone versus chlorpromazine + secobarbital versus chlorpromazine + secobarbital + methylprednisolone in patients receiving chemotherapy. Proc Amer Ass Cancer Res & Amer Soc Clin Oncol, ASCO Abstracts C-261 (1982)

LUCAS VS, LASZLO J: Delta-9-tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy. JAMA 243: 1241-1243 (1980)

MAHER J: Intravenous lorazepam to prevent nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. Lancet I : 91-92 (1981)

MARKMAN M, SHIEDLER V, ETTINGER DS, QUASHEY SA, MELLITS ED: Antiemetic efficacy of dexamethasone. N Engl J Med 311 : 549-552 (1984)

MAXWELL MB: Research with antiemetics for cancer chemotherapy : problems and possibilities. Oncology Nursing Forum 9 : 11-16 (1982)

MCCABE M, SMITH TP, WOOLEY PV, SCHEIN PS: Trial of delta-9-tetrahydrocannabinol versus prochlorperazine for chemotherapy. 2nd European Conference on Clinical Oncology Abstract Nr. 22-14, Amsterdam (1983)

MCCARTHY LE, BORISON HL: Cis-Platin induced vomiting eliminated by ablation of the area postrema in cats. Cancer Treat Rep 68 : 401-404 (1984)

MCDERMED JE: A randomized, cross-over comparison of effectiveness of intravenous (i.v.) metoclopramide and i.v. dexamethasone as antiemetic prevention in cancer

chemotherapy. Proc Amer Ass Cancer Res & Amer Soc Clin Oncol, Abstract Nr. 33859 (1983)

MEDOFF J: A double-blind evaluation of anti-emetic efficacy of benzquinamide, prochlorperazine and trimethobenzamide. Curr Ther Res 12 : 706-710 (1970)

MEHROTRA S, ROSENTHAL CJ, BARILE B, DOLAN S, ALFONSO A: A comparison between droperidol (DP) and prochlorperazine (PCP) in combination with trimethobenzamide (TMB) as antiemetics for antineoplastic combination chemotherapy (CCI). Proc Amer Ass Cancer Res & Amer Soc Clin Oncol, ASCO Abstract Nr. C-335 (1981)

MELLINK AM, BLIJHAM GH: Treatment with fluphenazine plus amitryptiline for chemotherapy induced emesis in cancer patients. 2nd European Conference on Clinical Oncology. Cancer Nursing, Abstract Nr. 22-01, Amsterdam (1983)

MOERTEL CG, REITEMEIER RJ, GAGE RP: A controlled clinical evaluation of antiemetic drugs. JAMA 186 : 116-118 (1963)

MOERTEL CG, REITEMEIER RJ: Controlled clinical studies of orally administered antiemetic drugs. Gastroenterology 57 : 262-268 (1969)

MOERTEL CG, REITEMEIER RJ: Controlled studies of metopimazine for the treatment of nausea and vomiting. J Clin Pharmacol 13 : 283-287 (1973)

MOERTEL CG, SCHUTT AI, HAHN RG, O'FALLON JR: Oral benzquinamide in the treatment of nausea and vomiting. Clin Pharmacol Ther 18 : 554-557 (1976)

MORRAN C, SMITH DC, ANDERSON DA, McARDLE CS: Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy : a prospective randomised trial of antiemetics. Br Med J 2 : 1323-1324 (1979)

MORROW GR: Prevalence and correlates of anticipatory nausea and vomiting in chemotherapy patients. JNCI 68 : 585-588 (1982)

NEIDHART JA, GAGEN M, METZ E: Haldol is an effective antiemetic for platinum and mustard induced vomiting when other agents fail. Proc Amer Ass Cancer Res & Amer Soc Clin Oncol, ASCO Abstract Nr. C-182 (1982)

NEIDHART JA, GAGEN M, YOUNG D, WILSON HE: Specific antiemetics for specific cancer chemotherapeutic agents : haloperidol versus benzquinamid. Cancer 47 : 1439-1443 (1981)

NERENZ DR, LEVENTHAL H, LOVE RR: Factors contributing to emotional distress during cancer chemotherapy. Cancer 50 : 1020-1027 (1982)

NESSE RM, CARLI T, CURTIS GC, KLEINMAN PD: Pretreatment nausea in cancer chemotherapy : a conditioned response.

Psychosom Med 42 : 33-36 (1980)

NIIRANEN A, MATTSON K, POPPIUS H: A crossover comparison of nabilone versus prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy. 2nd European Conference on Clinical Oncology Abstract Nr. 19-26, Amsterdam (1983)

NOGAREDE J, CLOSON MT, CLARYSSE A, LONGUEVILLE J, DEROUXAUX M, FERRAUT A, DROCHMANS A: Domperidone (R 33812) in the prophylactic treatment of chemotherapy-induced emesis. A multicenter evaluation. Arzneim Forsch Drug Res 28 : 686-688 (1978)

OKWUASABA FK, HAMILTON JT: The effect of metoclopramide on intestinal muscle responses and the peristaltic reflex in vitro. Can Physiol Pharmacol 54 : 393-404 (1976)

ORR LE, McKERNAN JF, LEE P: Anti-emetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in chemotherapy-associated nausea and emesis as compared to placebo and compazine. Arch Intern Med 140 : 1431-1433 (1980)

PATER JL, WILLAN AR: Methodological issues in trials of antiemetics. J Clin Oncol 2 : 484-487 (1984)

PEDERSEN PV, MILLER R: Pharmacokinetics of doxycycline reabsorption. J Pharm Sci 69 : 204-207 (1980a)

PEDERSEN PV, MILLER R: Pharmacokinetics and bioavailability of cimetidine in humans. J Pharm Sci 69 : 395-398 (1980b)

PENDERGRASS TW, HARTMANN JR: Preliminary evaluation of low-dose droperidol to control cancer chemotherapy associated vomiting in children, in: Poster DS, Penta JS, Bruno S (eds): Treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. Masson, New York-Paris-Barcelona-Milan-Mexico-City-Rio de Janeiro, 215-220 (1981)

PENTA JS, POSTER DS, BRUNO S, ABRAHAM D, PINNA K, MACDONALD JS: The pharmacologic treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy: a review, in Laszlo J (ed) : Antiemetics and cancer chemotherapy, William and Wilkins, Baltimore-London, 53-92 (1983)

PLOTKIN DA, PLOTKIN D, OKUN R: Haloperidol in the treatment of nausea and vomiting due to cytotoxic drug administration. Curr Ther Res 15 : 599-602 (1973)

POMMATAU E: Gekreuzte Doppel-Blind Studie Alizaprid - Placebo zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen durch antimitotische Chemotherapie. Sem Hop Paris 58 : 363-366 (1982)

POSTER DS, PENTA JS, BRUNO S, MACDONALD JS: Delta-9-tetrahydrocannabinol in clinical oncology. JAMA 245 : 2047-2051 (1981)

PINDER RM, BRODGEN RN, SAWYER PR, SPEIGHT TM, AVERY GS: Metoclopramide : a review of its pharmacological properties

and clinical use. Drugs 12 : 81-131 (1976)

RICH WM, ABDULHAYOGLU G, DISAIA PJ: Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy - a pilot study. Gynecol Oncol 9 : 193-198 (1980)

RHODES VA, WATSON PM, JOHNSON MH: Development of reliable and valid measure of nausea and vomiting. Cancer Nursing 7: 33-41 (1984)

RITSCHEL WA: Das LADME-System (Liberation - Absorption - Distribution - Metabolismus - Elimination) in : Ritschel WA: Angewandte Biopharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1973)

SACHS L: Statistische Methoden. 3.Aufl.Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1972)

SALLAN SE, ZINBERG N, FREI E: Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 293 : 795-797 (1975)

SALLAN SE, CRONIN C, ZELEN M, ZINBERG N: Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer. N Engl J Med 302: 135-138 (1980)

SALLER R, HELLENBRECHT D, BRIEMANN L, HELLSTERN A, HESS H, MITROU P, HODGSON M, ACHTERT G, HAUSLEITER HJ: Metoclopramide kinetics at high-dose infusion rates for prevention of cisplatin-induced emesis. Clin Pharmacol Ther 37 : 43-47 (1985)

SCHULZE-DELRIEU K: Metoclopramide. N Engl J Med 305 : 28-33 (1981)

SEIGEL LJ, LONGO DL: The control of chemotherapy-induced emesis. Ann Int Med 95 : 352-359 (1981)

SENN HJ, GLAUS A, BACHMANN-METTLER I: Effective control of chemotherapy-induced nausea and vomiting with oral prednisone and metoclopramide. J Clin Oncol 2 : 320-322 (1984)

SHIEDLER VR, ETTINGER DS, DIASIO RB, ENTERLINE JP, BROWN MD: Double-blind multiple-dose cross-over study of the antiemetic effect of intramuscular levonantradol compared to prochlorperazine. J Clin Pharmacol 24 : 155-159 (1984).

STEELE N, GRALLA RJ, BRAUN DW, YOUNG WY: Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. Cancer Treat Rep 64 : 219-224 (1980)

STOUDEMIRE A, COTANCH P, LASZLO J: Recent advances in the pharmacologic management of chemotherapy-induced emesis. Arch Int Med 144 : 1029-1033 (1984)

STRUM S, McDERMED J: Intravenous metoclopramide : an effective antiemetic in patients receiving non-platinum

chemotherapy. Proc Amer Ass Cancer Res & Amer Soc Clin Oncol, Abstract Nr. 33860 (1983)

STRUM S, McDERMED JE, STRENG BR, McDERMOTT NM: Combination metoclopramide and dexamethasone : an effective antiemetic regimen in outpatients receiving non-cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol 2 : 1057-1063 (1984)

SWANN IL, THOMMPSON EN, QURESHI K: Domperidone or metoclopramide in preventing chemotherapeutically induced nausea and vomiting. Br Med J 2 : 1188-1191 (1979)

TYSON L, CLARK R, GRALLA RJ: High-dose metoclopramide : control of dacarbazine-induced emesis in a preliminary trial. Cancer Treat Rep 66 : 2108 (1982)

TYSON LB, GRALLA RJ, CLARK RA, KRIS MG, BOSL GJ, REICH LM: High dose metoclopramide : dose-finding, efficacy and preliminary pharmacokinetic evaluation. Proc Amer Ass Cancer Res & Amer Soc Clin Oncol, Abstract Nr. 33839 (1984)

UNGERLEIDER JT, ANDRYSIAK T, FAIRBANKS L, GOODNIGHT J, SARNA G, JAMISON K: Cannabis and cancer chemotherapy. A comparision of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. Cancer 50 : 636-645 (1982)

UZZAN B, CHAPMAN A, PAINE FP, MARKMAN M, SHIEDLER V, ETTINGER DS, QUARSKEY SA, MELLITS ED: Antiemetic effect of dexamethasone. N Engl J Med 311 : 1576-1577 (1984)

VAN DER VEGT SGL, HOFF AM, VAN VEELEN H, NOCHEM FP, VERMORKEN JB: Nabilone and metoclopramide in preventing chemotherapy induced nausea and vomiting : a double-blind, randomized, cross-over multicenter study in the netherlands. 2nd European Conference of Clinical Oncology. Cancer Nursing, Abstract Nr. 19-33, Amsterdam (1983)

VERGIN M, KÖHLER M, SENN HJ: Metoclopramid-Plasmaspiegel nach oraler Gabe hoher Dosen zur Emesisprophylaxe bei zytostatischer Therapie. Arzneim Forsch Drug Res 34 : 1595-1597 (1984)

VIALA JJ, GIRARD D, CARDIER JF: Doppelblindstudie eines neuen Antiemetikums Alizaprid bei Übelkeit und Erbrechen im Verlauf einer Chemotherapie zur Krebsbehandlung. Sem Hop Paris 58 : 371-374 (1982)

WEBER E: Grundriß der biologischen Statistik. 7.Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1972)

WHITEHEAD VM: Cancer treatment needs better antiemetics. N Engl J Med 293 : 199-200 (1975)

WHO-HANDBOOK FOR REPORTING RESULTS OF CANCER TREATMENT. World Health Organization, Genf(1979)

WILCOX PM, FETTING JH, NETTESHEIM KM, ABELOFF MD: Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluoruracil (CMF) adjuvant chemotherapy

for breast carcinoma. Cancer Treat Rep 66 : 1601-1603 (1982)

ZAR MA, EBONG OO, BATEMAN DN: Effect of metoclopramide in guinea-pig ileum longitudinal muscle : evidence against dopamin mediation. Gut 23 : 66-70 (1982)

ZYLBERAIT D, KRULIK M, ANDEBERT AA, DEBRAY J: Essai comparatif de deux médicaments dans le traitement des vomissement induit par la chimiothérapie anti-cancereux. Semaine des Hopitaux 57: 47-49 (1981)

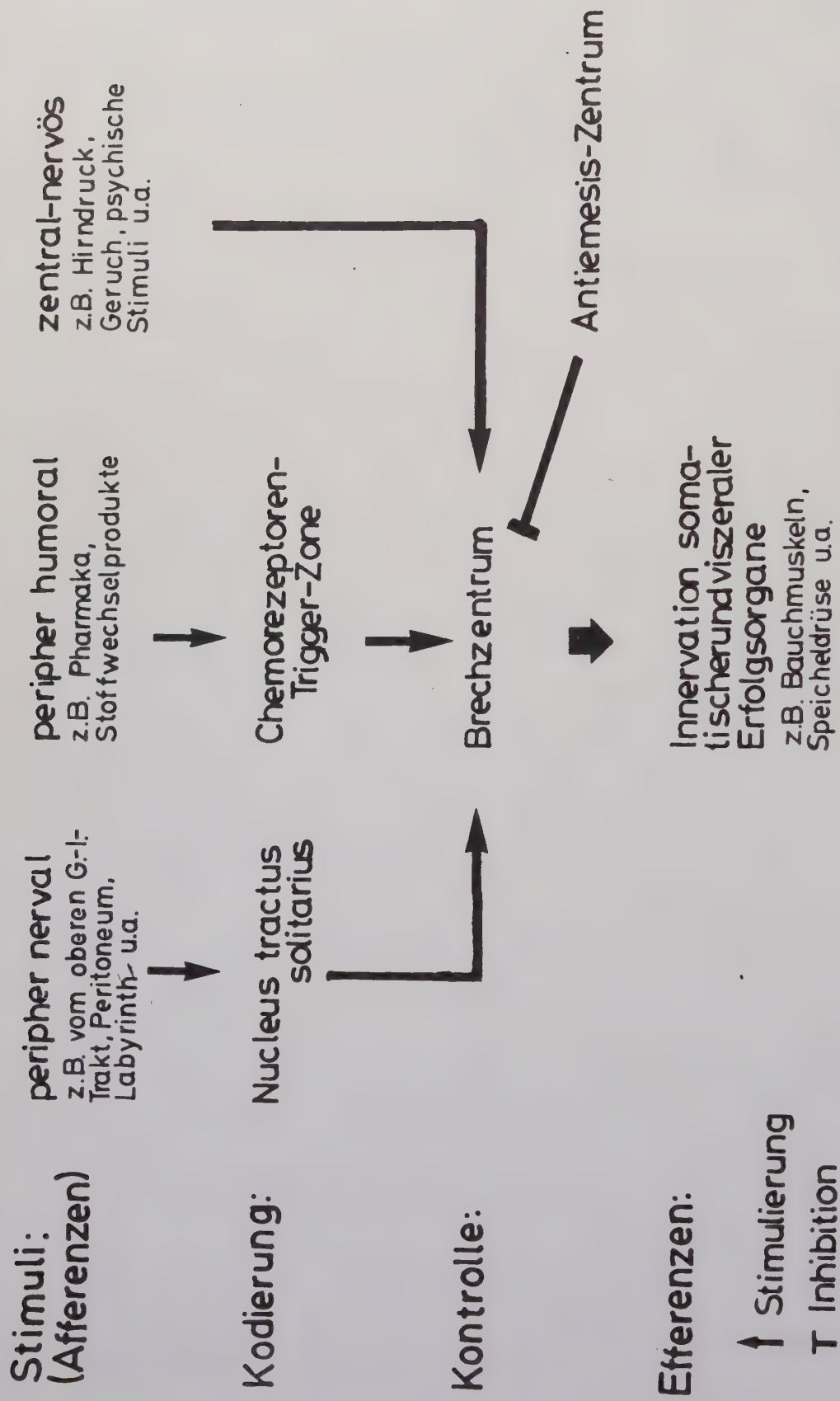


Abbildung 1

Afferenzen und Efferenzen des Brechzentrums

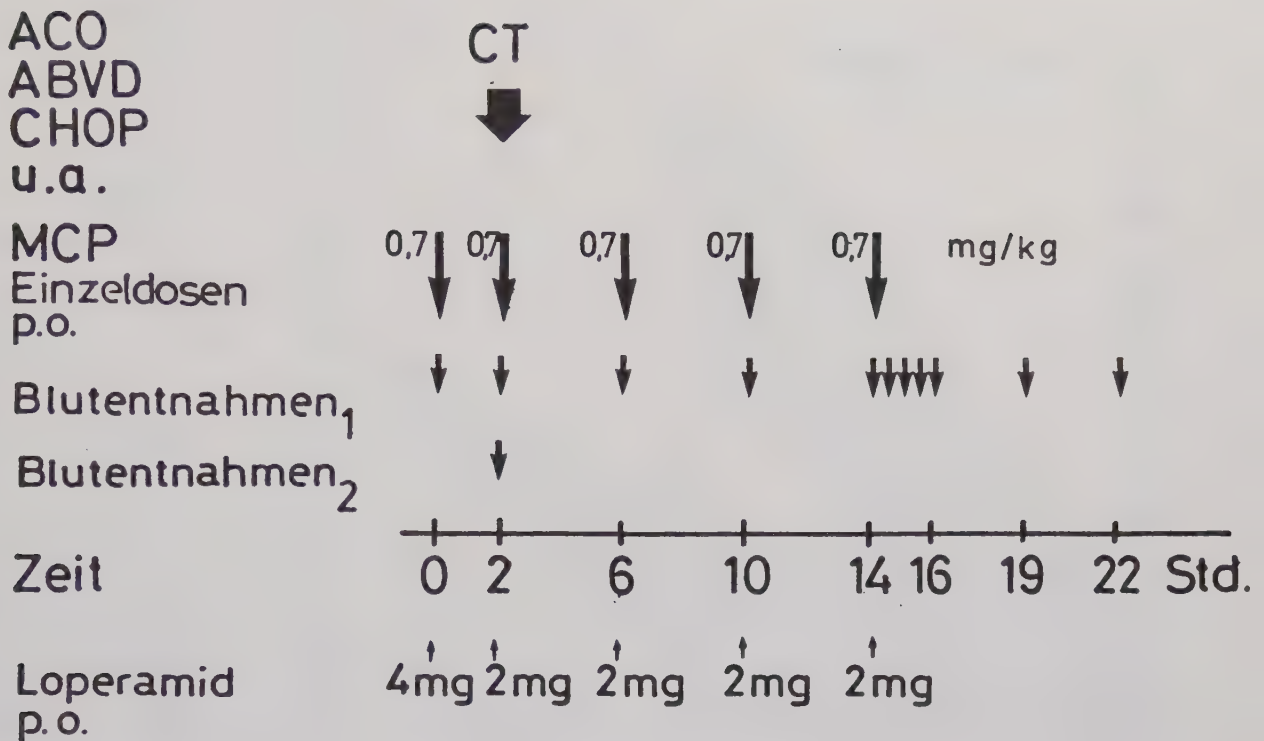


Abbildung 2

Zeitlicher Verlauf während pharmakokinetischer
und pharmakodynamischer Untersuchung

MCP = Metoclopramid

CT = cytostatische Behandlung

ACO, CHOP, ABVD = Abkürzungen für cytostatische
Kombinationen s. Tab. 3

1 = Blutentnahmen während der Pharmakokinetik

2 = Blutentnahmen während der Pharmakodynamik

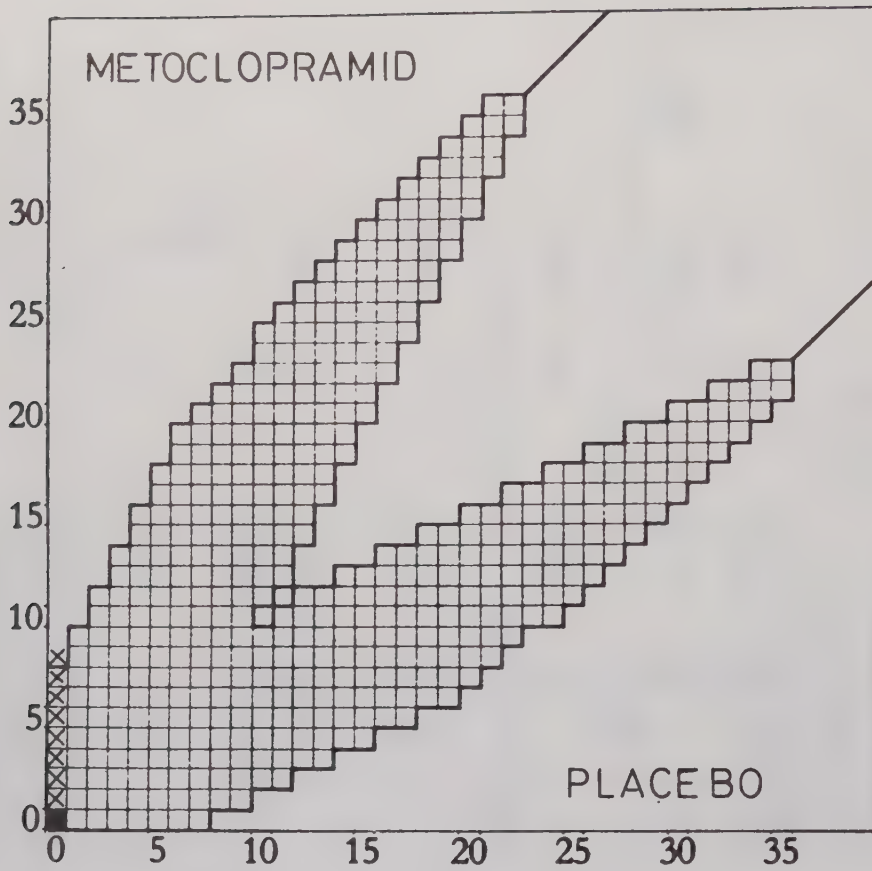


Abbildung 3

Graphische Darstellung der Sequentialanalysen über die vergleichende Wirksamkeit von oralem Metoclopramid (3,5 mg/kgKG Gesamtdosis) und Placebo.

Die Vergleiche endeten nach jeweils 8 Behandlungsparen zugunsten von Metoclopramid ($2\alpha = 0,1$).

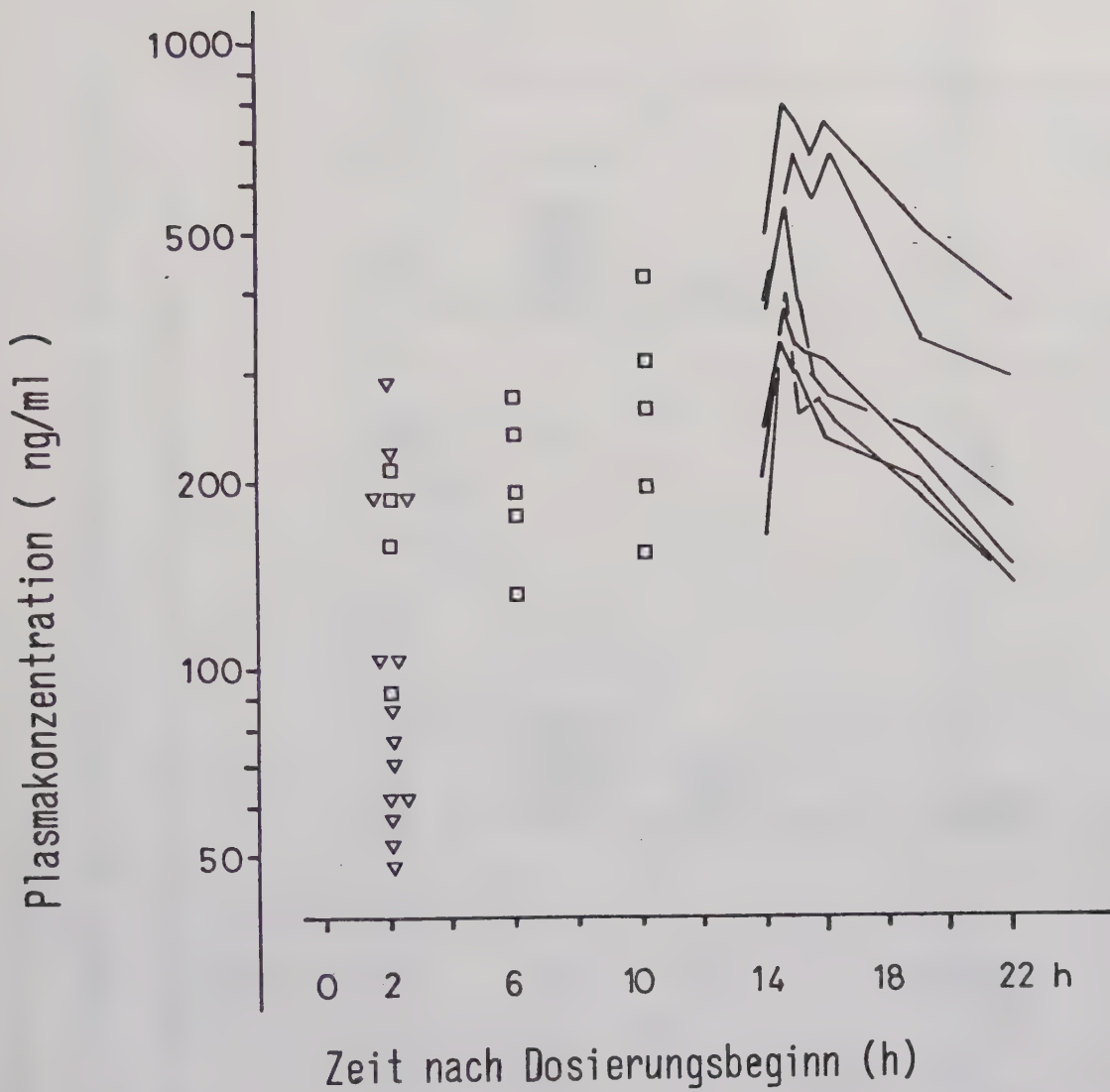


Abbildung 4

Halblogarithmische Darstellung der Metoclopramid-Plasmakonzentrationen (3,5 mg/kgKG Gesamtdosis).

▽ = Patienten der pharmakodynamischen Gruppe

□ = Patienten der pharmakokinetischen Gruppe

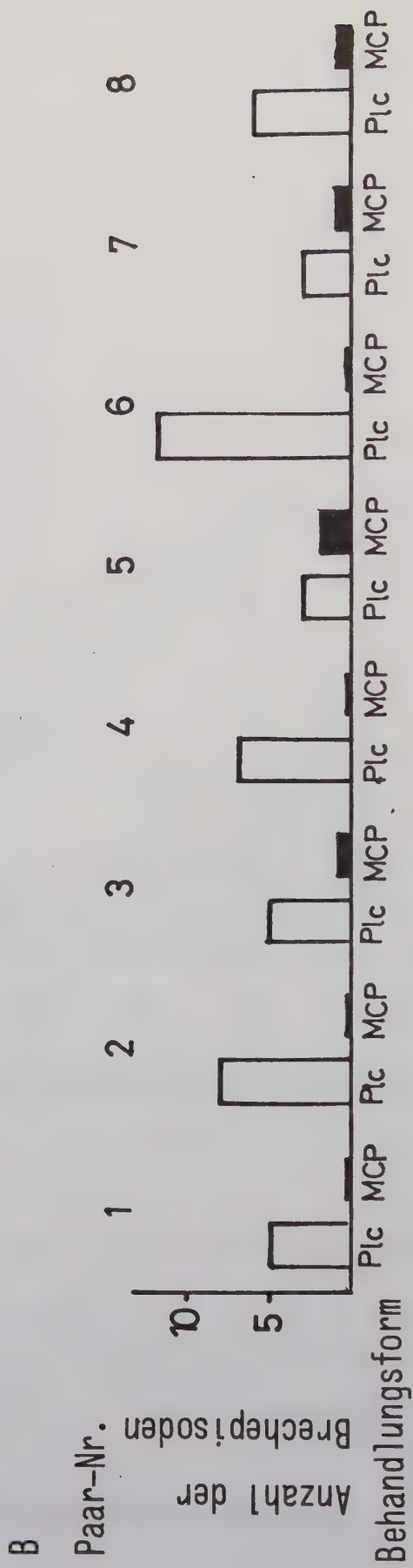
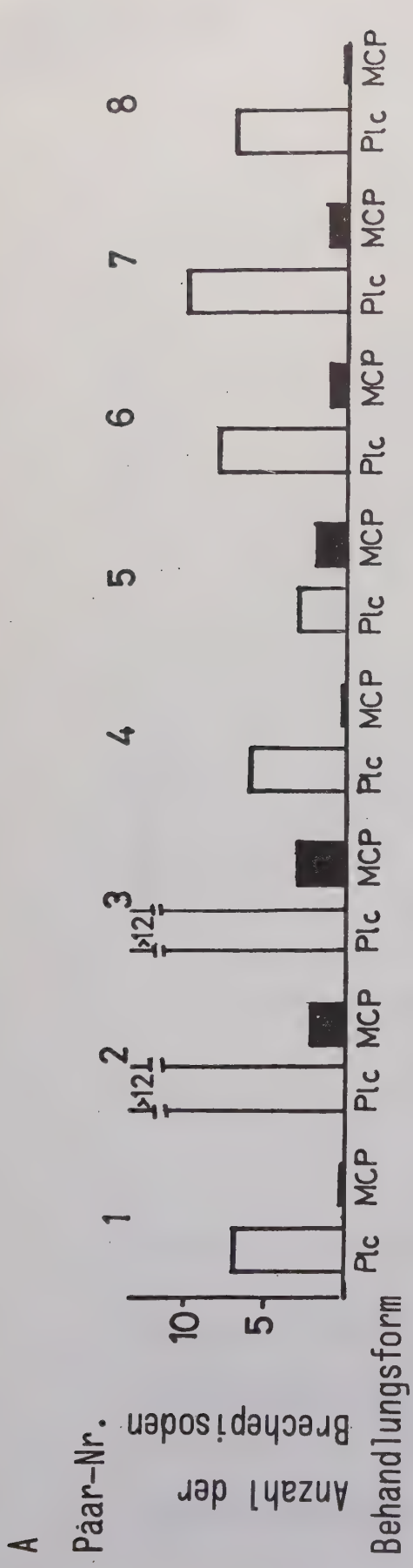


Abbildung 5
Anzahl der pro Patient nach Gabe von Placebo (Plc) bzw. Metoclopramid (MCP)
unter ambulanter (A) und stationärer (B) Behandlung aufgetretenen Brechepisoden
innerhalb der gebildeten Behandlungspaare

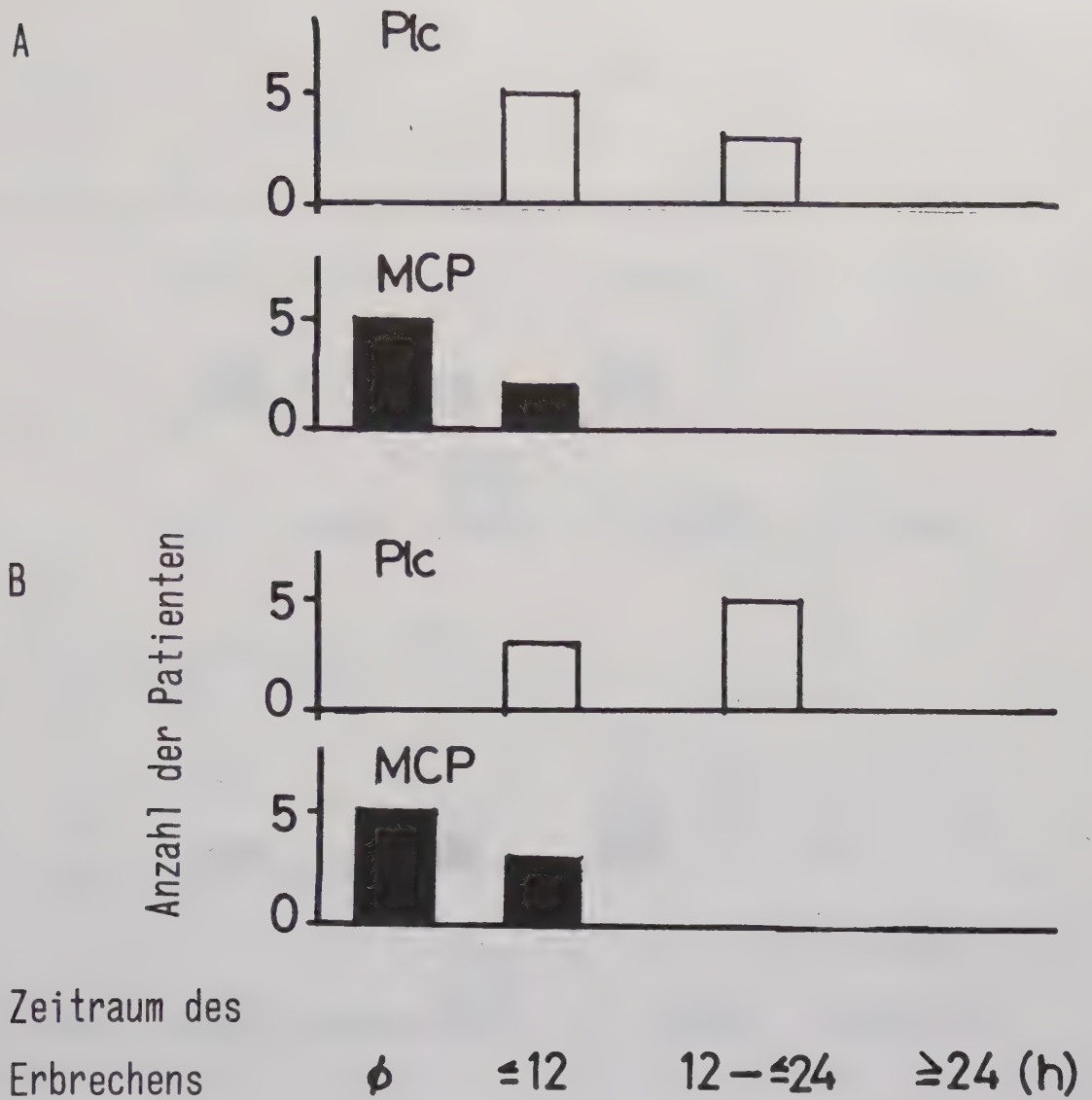


Abbildung 6

Zeitraum des Erbrechens nach Gabe von Placebo (Plc) bzw. Metoclopramid (MCP) unter ambulanter (A) und stationärer (B) Behandlung

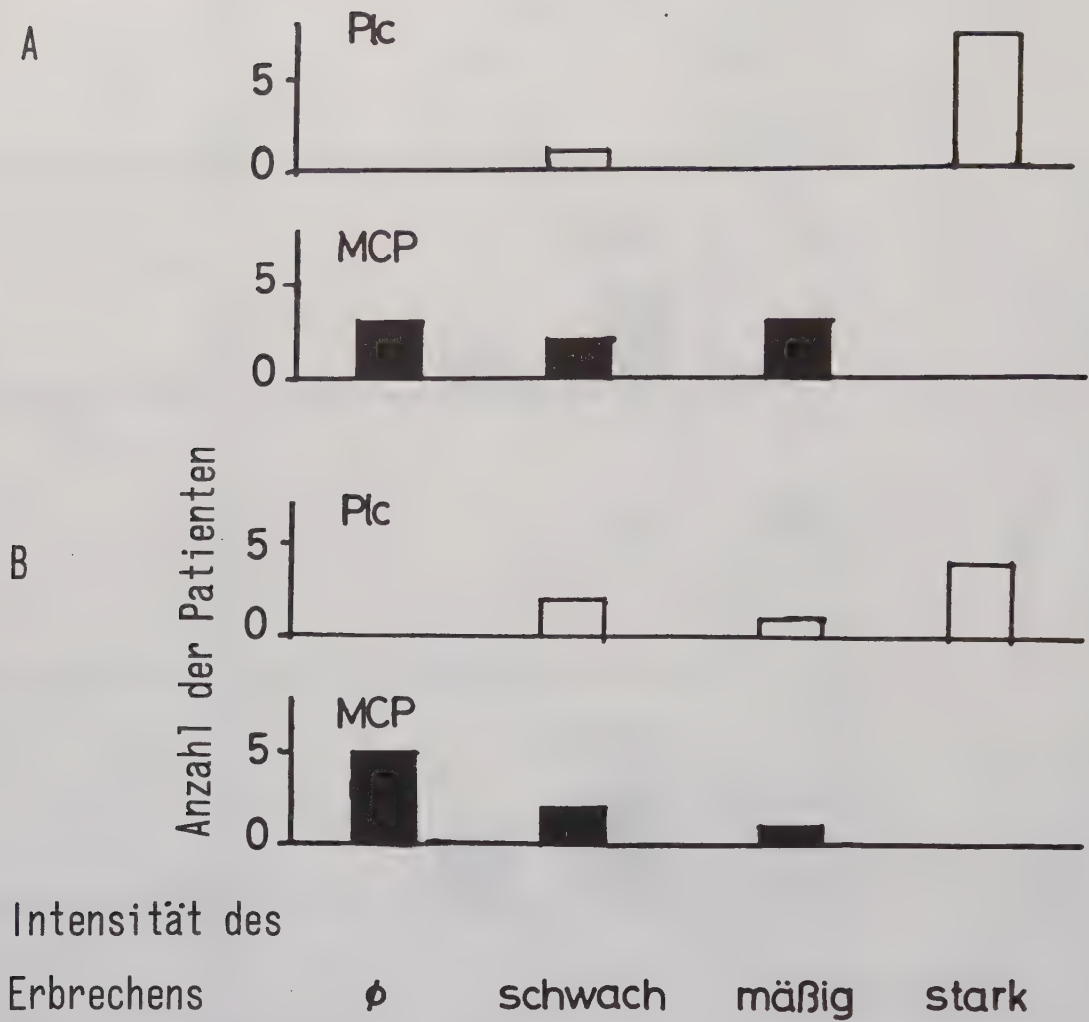


Abbildung 7

Intensität des Erbrechens nach Gabe von Placebo (Plc) bzw. Metoclopramid (MCP) unter ambulanter (A) und stationärer (B) Behandlung

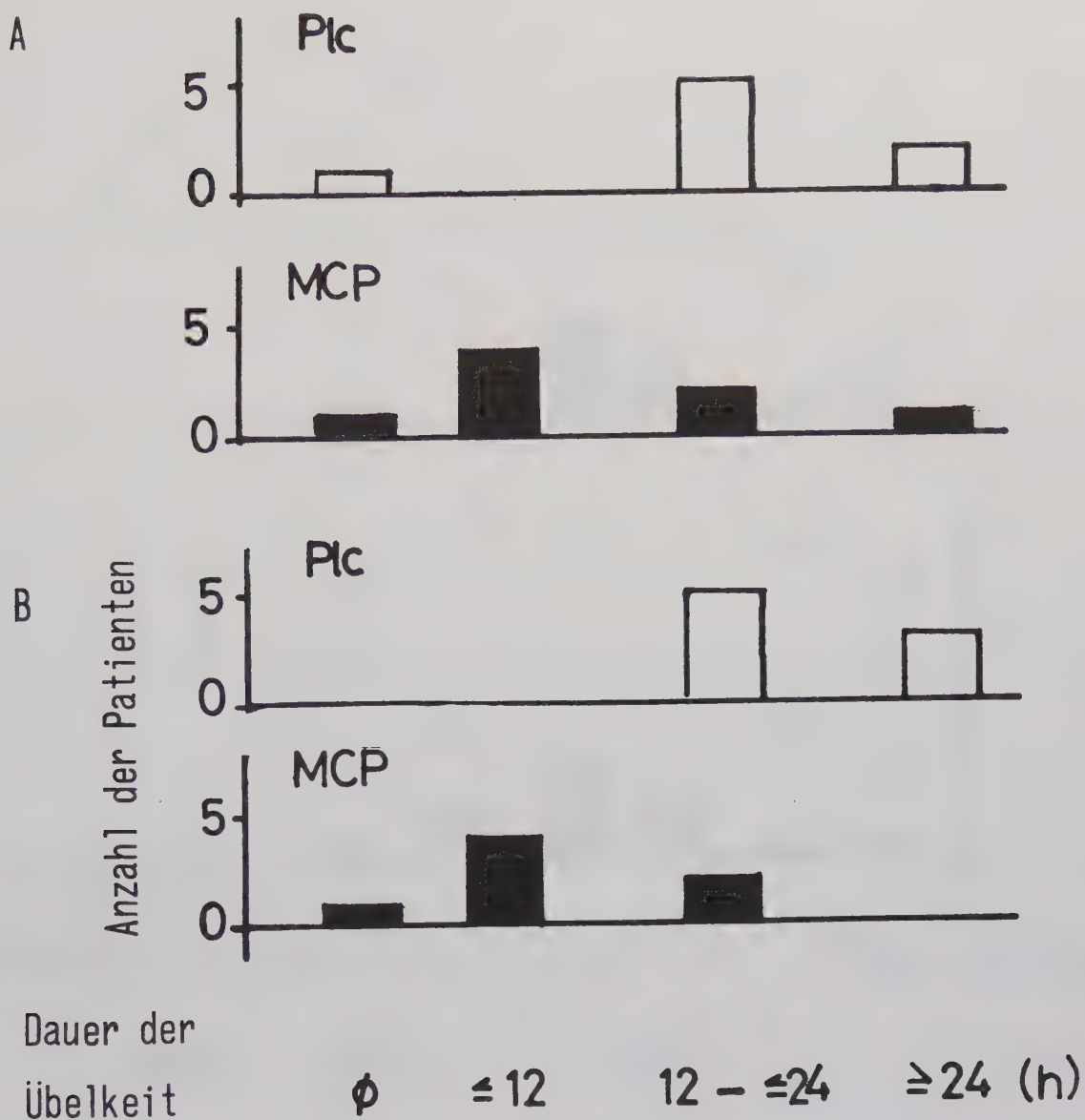


Abbildung 8

Dauer der Übelkeit bei Patienten nach Gabe von Placebo (Plc) bzw. Metoclopramid (MCP) unter ambulanter (A) und stationärer (B) Behandlung

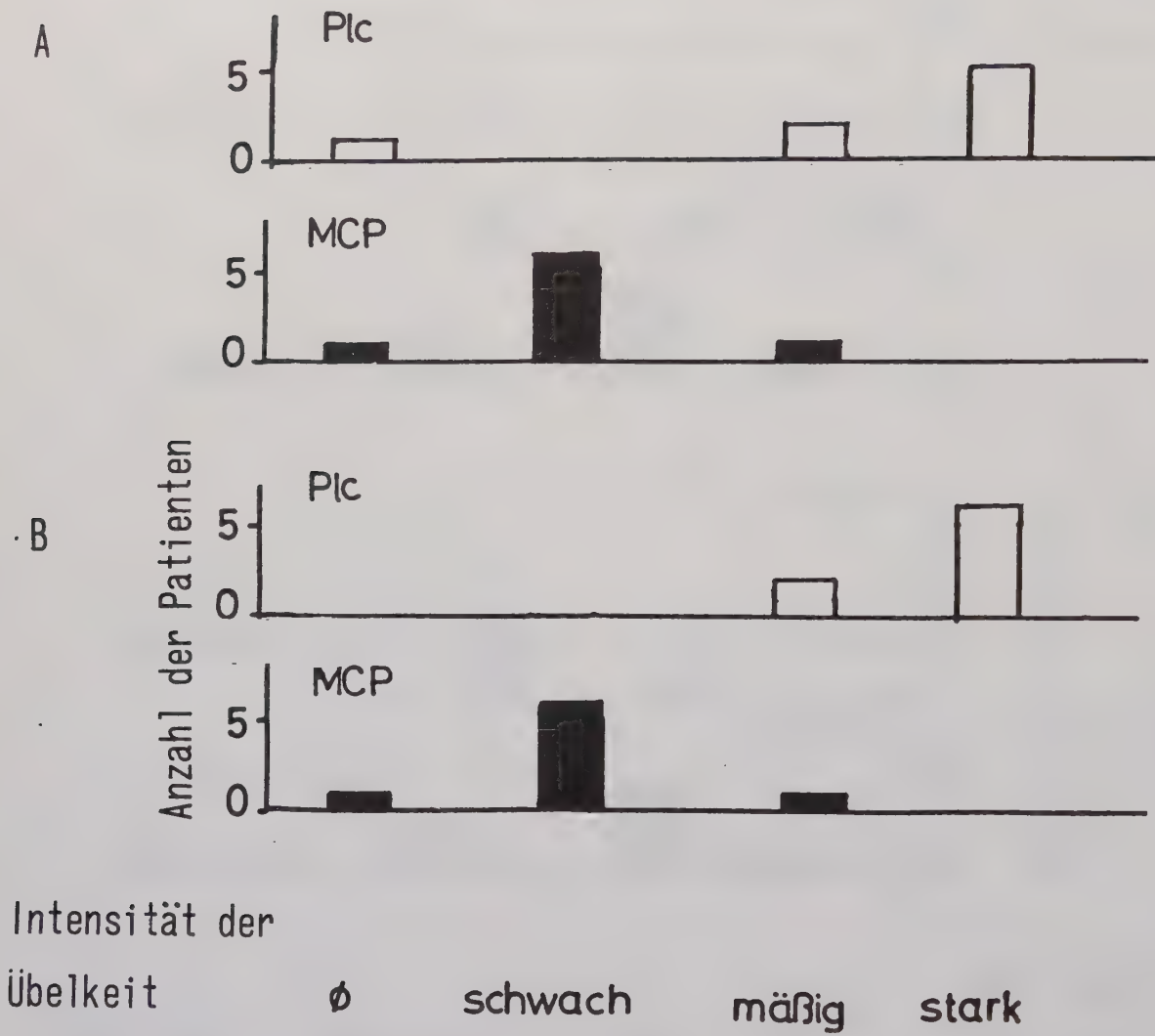


Abbildung 9

Intensität der Übelkeit bei Patienten nach Gabe von Placebo (Plc) bzw. Metoclopramid (MCP) unter ambulanter (A) und stationärer (B) Behandlung

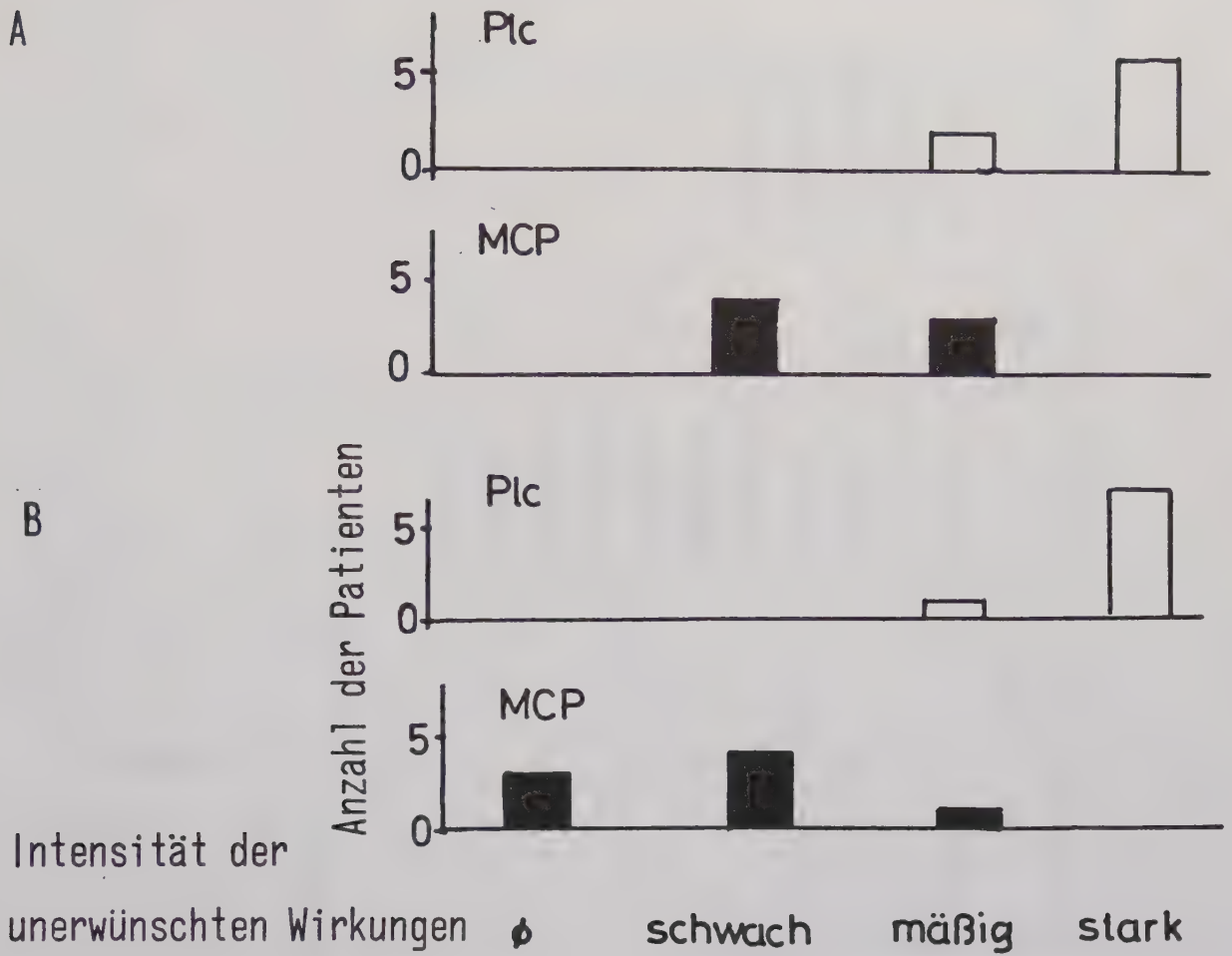


Abbildung 10

Intensität der unerwünschten Wirkungen nach Gabe von Placebo (Plc) bzw. Metoclopramid (MCP) unter ambulanter (A) und stationärer (B) Behandlung

Tabelle 1

sehr hohe emetische Wirkung Erbrechensinzidenz > 90%	hohe emetische W. 60-90%	mäßige emetische W. 30-90%	wenig emetische W. 10-30%	sehr wenig emetische W. < 10%
Cis-Platin	Carmustin (BCNU)	Adriamycin	Bleomycin	Androgene
Dacarbazin	Cyclophosphamid	Daunomycin	Cytosin-arabino- sid	Busulphan
Mustin	Aktinomycin D	5-Fluoruracil	Etoposid	Chlorambucil
Streptozozin	Procarbazin	Hexamethylmela- min	Ifosamid	Thioguanin
	Semustin(Methyl- CCNU)		Östrogene	Vincristin
			Hydroxurea	
			Melphalan	
			Mercaptopurin	
			Methotrexat	
			Thiotepa	
			Vinblastin	

Relative emetische Aktivität verschiedener Chemotherapeutika

(nach Borison und McCarthy 1983a)

Tabelle 2

Cytostatika-Schemata und Dosierungen in ihrer Zuordnung zu den Behandlungsformen:

A = ambulant, B = stationär, Plc = Placebo, MCP = Metoclopramid

Gesamtdosis 3,5 mg/kgKG

A		Plc	MCP	B		Plc	MCP
ACO		2ma1	4ma1	ACO		1ma1	1ma1
Adriamycin	50mg/m ²						
Cyclophosphamid	750-1000 mg/m ²						
Vincristin	2 mg						
ABVD		2ma1	3ma1	ABVD		2ma1	3ma1
Adriamycin	25 mg/m ²						
Vinblastin	6 mg/m ²						
Bleomycin	10 mg/m ²						
Dacarbazin	375 mg/m ²						
CHOP		4ma1	1ma1	CHOP		3ma1	2ma1
Adriamycin	50 mg/m ²						
Cyclophosphamid	750-1000 mg/m ²						
Vincristin	2 mg						
Prednison	100 mg/d für 5 Tage						
				Bleomycin	15 mg	1ma1	1ma1
				Aktinomycin D	1,25 mg		
				Vincristin	2 mg		
				COPP/C-MOPP		1ma1	1ma1
				Vincristin	2 mg		
				Cyclophosphamid	650 mg/m ²		
				Procarbazin	100 mg/m ²		
				Prednison	40 mg/m ²		
				Stickstoff-Lost	6 mg/m ²		
				COP-Bleo			1ma1
				Cyclophosphamid	1500 mg/m ²		
				Vincristin	2 mg		
				Bleomycin	15 mg/m ²		
				Prednison	40 mg/m ²		

Tabelle 3

Einzelheiten zu Patienten, Tumortyp und Cytostatikatherapie
der pharmakokinetischen Analyse

Pat.	Alter (Jahre)	Gew. (kg)	Größe (cm)	Tumor	Cytostatika	Geschlecht
A	42	69	170	NHL	ABVD	männlich
B	59	65	165	Hogkin- Lymphom	CHOP	weiblich
C	71	47	157	NHL	CHOP	weiblich
D	53	55	163	NHL	ABVD	weiblich
E	56	62	168	Hodgkin- Lymphom	CHOP - ohne Prednison	männlich
F	59	57	163	Bronchial- Carcinom	ACO	weiblich

Tabelle 4

Klinische Daten der Patienten der pharmakokinetischen Analyse

Pat.	Krea Cl ml/min	Protein g/dl	Alb. g/dl	GOT U/l	GTP U/l	-GT U/L	AP U/l	andere Erkrankungen
A	112	6,2	4,1	13	19	24	123	
B	92	6,9	3,7	9	16	71	145	keine
C	88	5,5	3,7	16	11,5	25	158	beh. Herzinsuffizienz
D	72	6,5	3,9	14	13	9	129	
E	88	6,2	3,1	8	17	15	143	
F	90	6,1	3,1	10	22	12	113	

Alter der Patienten, Tumortyp, Cytostatika der Patienten der ambulanten (A) und der stationären (B) Gruppe

A

Placebo behandelte Partner

Metoclopramid behandelte Partner

Paar	Alter	Tumortyp	Cytostatika	Paar	Alter	Tumortyp	Cytostatika
1	64	NHL	CHOP	1	44	Hodgkin	ABVD
2	27	NHL	CHOP	2	45	unbek. großzell.Ca	ABVD
3	53	Bronchial- Ca.	ACO	3	57	Bronchial- Ca.	ACO
4	66	NHL	CHOP	4	51	Bronchial- Ca.	ACO
5	50	Hodgkin	ABVD	5	48	Bronchial- Ca.	ACO
6	18	Hodgkin	ABVD	6	48	Hodgkin	ABVD
7	20	NHL	CHOP	7	55	Bronchial Ca.	ACO
8	61	Bronchial- Ca.	ACO	8	23	NHL	CHOP

B

1	22	NHL	CHOP	1	41	Hodgkin	ABVD
2	24	Kaposi	Bleo, VCR Aktinomycin	2	28	Hodgkin	C-MOPP(ohne Pred.)
3	48	Hodgkin	CHOP(ohne Pred.)	3	58	NHL	CHOP
4	30	Hodgkin	ABVD	4	24	Kaposi	Bleo, VCR, Aktinomycin D
5	48	Hodgkin	COPP	5	35	NHL	COP-Bleo
6	60	NHL	CHOP	6	60	unbek. großzell.Ca	ABVD
7	53	Bronchial- Ca.	ACO	7	58	Bronchial- Ca.	ACO
8	65	Hodgkin	ABVD	8	29	NHL	CHOP

Abkürzungen:

NHL = Non-Hodgkin-Lymphom

Ca = Carcinom

Für die Abkürzungen der Cytostatika-Kombinationen vgl. Tab 2

Begleiterkrankungen und Begleitmedikation der Patienten der ambulanten (A) und der stationären (B) Gruppe

Placebo behandelte Partner			Metoclopramid behandelte Partner		
Paar	Begleiterkrankung	Begleitmedikation	Paar	Begleiterkrankung	Begleitmedikation
A					
1	Diabetes, Herzinsuffizienz	Glibenclamid 2mal 175 mg/d, Digoxin 0,2mg/d	1	-	-
2	Metrorrhagien.	-	2	Gastritis	Antazidum
3	chron.Bronchitis	Theophyllin	3	chron. Bronchitis periphere AVK	-
4	Hypertonie.	Digoxin, Hydrochlorothiazid, Triamteren	4	chron.Bronchitis	Fenoterol, S-L-Cystein
5	-	Moronal	5	Hyperurikämie	Allopurinol
6	-	-	6	Gastritis, beginnende Polyneuropathie	Cimetidin ab und zu, Antazidum 2-3/d
7	alte Tbc, beginnende Polyneuropathie	Isoniazid 3mal 225mg/d	7	-	-
8	chron. obstruktive Bronchitis	Theophyllin	8	-	-
B					
1	-	-	1	-	-
2	-	-	2	-	-
3	-	-	3	Herzinsuffizienz,	Digoxin 0,3 mg/d
4	-	-	4	-	-
5	Herzinsuffizienz	Digoxin, Furosemid, Spironolacton	5	-	-
6	Herzinsuffizienz Hypertonie	Digitoxin, Hydrochlorothiazid, Triamteren	6	Hypertonie	Diuretikum
7	chron. obstruktive Bronchitis	Theophyllin, Fenoterol	7	Asthma	Fenoterol
8	Diabetes	Glibenclamid	8	-	-

Tabelle 7

Metoclopramid-Plasmakonzentrationen und pharmakokinetische Daten

Plasmakonzentration (ng/ml)									
Patienten									
	A	B	C	D	E	F	$\bar{x}$	$\log \bar{x}$	Anti - log
Zeitpunkt (h)									
2	160		209	190		90	175		
6	238	181	193	277		132	195		
10	261	425	198	315		156	300		
22	394	166	209	500	385	255	315		
22,5	605	409	375	782	596	330	500	2,6924	490
23	632	254	336	755	380	307	360	2,6128	410
23,5	586	269	314	679	289	255	300	2,5656	370
24	682	254	314	749	260	245	290	2,5690	370
26 ⁺	445	210	245	590	250	212	250	2,4758	300
27	380	192	220	505	241	203	230	2,4330	270
30	298	140	149	396	183	142	170	2,3009	200
$t_{1/2}$ (h)	3	6,5	5,5	6,5	5	7	6		
V (l/kg)	1,3	6,3	4,6	2,4	4,8	6,8	4,7		
$\bar{CL}$ (l/h kg)	0,3	0,68	0,58	0,25	0,67	0,67	0,63		
AUC _{SS} (ng h/ml)	2360	1035	1200	2760	1045	1000	1125	3,1544	1430

⁺Aus dem Verlauf der halblogarithmisch aufgetragenen Plasmakonzentrationskurve graphisch ermittelte Werte

Tabelle 8

Metoclopramid-Plasmaspiegel der Patienten der pharmakodynamischen Untersuchung unter ambulanter (A) und stationärer (B) Behandlung zum Zeitpunkt 2 Stunden. Metoclopramid-Dosis : 3,5 mg/kgKG

Plasmakonzentrationen (ng/ml)											
Patienten											
	1	2	3	4	5	6	7	8	$\bar{x}$	$\log \bar{x}$	Anti-log
A	86	71	111	197	116	288	89	79	100	2,0621	115
B	59	64	49	64	54	64	227	182	64	1,9035	80

Anzahl der Patienten, die 0, 1, 2, ... >12 Brechepisoden/Zyklus aufwiesen

Metoclopramid = MCP : 3,5 mg/kgKG Gesamtdosis

Placebo = Plc

Brechepisoden	Behandlungsform			
	ambulant		stationär	
	Plc	MCP	Plc	MCP
0	0	3	0	5
1	0	2	0	2
2	0	2	0	1
+ 3	1	1	2	0
4	0	0	0	0
5	0	0	2	0
6	1	0	1	0
7	2	0	1	0
8	0	0	1	0
9	0	0	0	0
10	1	0	0	0
12	0	0	1	0
>12	2	0	0	0

+ Bereichsgrenze von vollständigem (0 Brechepisoden/Zyklus) und klinisch hinreichendem (0-2 Brechepisoden/Zyklus) antiemetischem Schutz.

Tabelle 10

Auswertung der subjektiven Angaben zu unerwünschten Wirkungen
der unterschiedlichen Behandlungsformen

Metoclopramid = MCP: 3,5 mg/kgKG Gesamtdosis

Placebo = Plc

Unerwünschte Wirkungen	Behandlungsform			
	ambulant		stationär	
	Plc	MCP	Plc	MCP
Unruhe/Rastlosigkeit	2	7	1	7
unwillkürliche Muskelbewegungen	1	2	0	3
Muskelsteifigkeit	0	3	0	3
Muskelzittern	4	2	0	3
Müdigkeit	7	4	2	4
Schläfrigkeit	5	1	1	4
Stuhldrang	3	1	1	4
Diarrhoe	0	0	1	0
vermehrter Schwindel	6	3	3	2

Tabelle 11

Anzahl und Ausprägung der unerwünschten Wirkungen unter
den verschiedenen Behandlungsformen

	Anzahl	Ausprägung
Placebo _{amb}	28	+++
Metoclopramid _{amb}	23	+
Placebo _{stat}	9	+++
Metoclopramid _{stat}	30	+

amb = ambulant

stat = stationär

9. LITERATURVERGLEICH

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Tyson et al 1982	10	Dacarbazin 1000mg/m ²	2 mg/kgKG = 1 mg/kgKG/h = 700mg/d/70kg i.v.	-1/2, 1 1/2, 3 1/2, 5 1/2, 7 1/2	0-2 Brechepisoden 9(10) 3-5 " 1(10) Beobachtungszeitraum: 24 h	Sedierung 7 Pat. Diarrhoe 1 Pat. kein EPS
Bui et al 1982	69	Cisplatin: 75-120 mg/m ² Dacarbazin: 25/-400 mg/m ² Dactinomycin: 15ug/kg	1mg/kgKG 1mg/kgKG = 2mg/kgKG/h o. 1,33 " o. 0,45 " = 140mg/d/70kg i.v.	-1/2, plus 15" oder über 1h oder über 4h	keine Übelkeit/ kein Erbrechen 27% Übelkeit/ 1mal Erbrechen 39% Übelkeit länger 3h/ mehr als 5mal E. 14,5% fraglicher Effekt 7% kein Effekt 11% kein Unterschied zwischen den CTs	36% (25 Pat) Trismus 13 Pat. Diarrhoe 10 Pat. okuläre Dyskinesien 8 Pat. Agitation, Ängstlich- keit 7 Pat. Sedierung 3 Pat.
Strum und McDermed 1983	50 stat./ amb.	Nicht-Cisplatin	? i.v.	?	kein Erbrechen 78% 1-2 mal 18% keine Übelkeit 60% Wirksamkeit abhängig vom emetischen Potential der CT	dosisabhängig, aber nicht schwerwiegend
Joss et al 1983a	14 (Pat.) 32 (Zyk.)	Cisplatin: 60-120 CTX + Adriamycin + Methotrexat + Vin- cristin, CTX + Adriamycin Adriamycin + VCR + Bleo, ACQ	2mg/kgKG 5mg/kgKG = 0,348mg/ kgKG/h = 490 mg/d/70kg i.v.	-2h (Bolus) + als Inf. 13h	3 Patienten mit Nicht-Cis Platin; davon 1 Vollständig geschützt 2 Therapieversager wiederholte MCP-Gabe: n=5 3 nahezu vollständig, davon 1 mit Methylpred. 2 Therapieversager	2 (14) brachen die Ther- apie wegen NW ab EPS 3 Pat. Sedierung 3 " Kopfschmerz 5 " Diarrhoe 4 " NW in 51% aller Zyklen
Bateman et al 1983	6 (Pat.) 18 (Zyk.)	CTX, Adriamycin VCR, Bleo, Pred.	1,2,3 mg/kgKG 0,2, 0,4 0,5 mg/kgKG/h = 150-420mg/d/70kg	-1/4 (Bolus), Inf. über 8h	kein Erbrechen 14(18) kein Patient erbrach mehr als 2mal. Dosisunabhängig	Sedierung 5% (nicht dosisabhängig) Diarrhoe 2mal EPS 1mal

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Tyson et al 1984	30	Cisplatin Mitomycin C CTX, Anthra- cycline	0,5-3 mg/kgKG = 210- 1260 mg/d/70kg oral	-1/2 , 1 1/2, 3 1/2 , 11 1/2, 15 1/2	0-2 Erbrechen 70% kein Erbrechen 60% Antiemetischer Schutz 100% bei Mito 75% bei CTX 57% bei Anthra. 50% bei Cisplatin	Prophylaxe: Diphen- hydramin 50mg Sedierung 48% ADR 75% (<30J) 11% (>29J) Akathisie 15%
David et al 1984	40	CTX (600mg/m ²) Methotrexat (40mg/m ²) 5-FU (600mg/m ²)	1mg/kgKG = 140 mg/d/70kg i.v.	-1/2 , 1/2	Plc. 30% kein E. 25% 10% nur 0. 15% 50% mehr als 50% 5 mal E.	MCP/(Plc.) Sedierung 11 (2) Diarrhoe 9 (5) Trismus 1 Akathisie 1
<u>Metoclopramid vs. andere Antiemetika</u>						
Colls et al 1980	35	Verschiedene	5mg/m ² MCP: 0,03 mg/kg/h = 25,5 mg/d/70kg i.v. THC: oral TEP: oral	q. 4h 3mal	MCP=THC=TEP	Bei THC die meisten NW
Bruera et al 1983	102	Adria., CTX, Adria +CTX, Cisplatin, Adria. + Cispl., CMF, andere	MCP: 40mg 20mg = 0,05-0,9mg/kg/h = 100mg/d/70kg MCP +Plc vs. MCP + DMX 24 mg i.v.	-1/2 q 6h mal 3 -20" , 6	81,5 der Nicht-Cisplatin behandelten P. hatten weniger als 5 E. MCP/Plc. MCP/DMX 18 E. (Med.) 5 40 h des E. 10 3.5 E. intensität 1.2 52 h der 0. 1,6	Sedierung 14% EPS 0,9%
Mellink und Blijham 1983	40	Anthracycline	MCP: 20mg = 0,047mg/kg/h = 80 mg/d/70kg vs. Fluphenazine 2,5 mg = 10mg/d	q 6h 4mal q 6h 4mal	MCP A+F 52% weniger als 65% 5mal E. 50% bevorzugten A+F 37,5 % " MCP 12,5 % keine B.	Sedierung bei A+F häufiger

Metoclopramid

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Mc Dermid 1983	27 amb./ stat.	Nicht- Cisplatin	Amitryptilin 25 mg oral 0,75-1 mg/kgKG i.v. MCP = 0,5-0,66mg/kg/h = 157-210mg/d/70kg oder 0,75-1 mg/kgKG plus 20mg p.o. = Auf sättigung: 0,6-0,8mg/kg/h Erhaltung: 0,09mg/kg/h = 260-300mg/d/70kg vs 20mg DMX i.v. oder 20mg DMX i.v. 8 mg DMX p.o.	q 6h 4mal -1/2, 2, 4 -1/2, 2 i.v. q 3h	MCP 58% kein E. 56% 25% 1-2 E. 22% mit DMX behandelte P. mit CT hoher Emetogenität fühlten sich schlechter	Akathisie Diarrhoe; meist 24 Std. nach Behandlungsbeginn
Koval und Garay 1983	45	CTX, VCR, Dauno- rubicin, Adria., L-Asparaginase, Vinblastin, Bleo, Cyt.-Arabinosid, Procarbazin	MCP 0,5mg/kg 0,15 mg/kgKG = 0,083 mg/kg/h = 140 mg/d/70kg MCP vs. Domperidon: 0,5 mg/kg 0,15 mg/kgKG oral	q.i.d. Start: 1 Tag vor CT; Ende: 1 Tag nach CT mit CT s.o. s.o.	Beginn der Übelkeit MCP 41% 20% 8% DOM 57% 23% 14% 0-12 12-24 24-48 Beginn des Erbrechens MCP 37% 29% 12% DOM 38% 23% 14% 0-12 12-24 24-48 MCP: Übelkeit 69% 94% Erbrechen 78% 75% keine Übelkeit 56% milde " 36% schwere " 14% kein Erbrechen 53% 1-3 " 27% >4 " 20% Dauer von O&E 4,4h	Unter MCP Schläfrigkeit 37% Schlaflosigkeit 8% Unter DOM: Diarrhoe 4% Muskelkrämpfe 14%
Senn et al. 1984	56	Cisplatin, Nicht-Cisplatin	50mg MCP = 0,175mg/kg/h = 250 mg/d/70kg plus 25 mg Predni- son oral	0, 4, 8, 12, 16 s.o.	keine Übelkeit 56% milde " 36% schwere " 14% kein Erbrechen 53% 1-3 " 27% >4 " 20% Dauer von O&E 4,4h	Diarrhoe 4mal Nervosität 3mal Gesichtserythem 2mal Schläfrigkeit 1mal Verwirrung 1mal Magenbrennen 1mal

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Glaus 1984	56	Cisplatin Mustargen, Aktino- mycin D, DTIC, Adria., CTX	50 mg MCP = 0,09 mg/kg/h = 150-200 mg/d/70kg plus 25mg Prednison oral	-2, 2, 6, (10) s.o.	keine Übelkeit 50% milde " 36% schwere " 14% kein Erbrechen 53% 1-3 " 27% >4 " 20% Dauer der Übelkeit: 4, 4 Std.	Diarrhoe 4mal Nervosität 3mal Gesichtserythem 2mal Schläfrigkeit 1mal Verwirrung 1mal Magenbrennen 1mal
Aspro et al. 1984	30	Cisplatin Aktinomycin D, Imidazolicarbamid, Hoch-Dosis CHOP, MOP-BAP	MCP 110mg p.o. 75 mg p.o. + 75 mg i.v. 635mg/Zyk./70kg =0,32mg/kg/h vs. DMX 8mg p.o. 4mg p.o. +10 mg i.v.	nachts vor CT q 4Std. 6mal -10' vor CT nachts vor CT q 4Std. 6mal -10' vor CT	Patienten mit 1. Zyklus MCP DMX 18,75% 0 Brechep. 11,1% 6,25 % 1 " 27,8% 25% 3-5 " 16,7% 50% 6 " 44,4% d.h. kein signifikanter Unterschied Patienten insgesamt MCP DMX 13,3% 0 Brechep. 9,7% 10% 1 " 25,8% 16,7% 3-5 " 12,9% 60% 6 " 51,6% d.h. kein signifikanter Unterschied	MCP DMX Akathisie 6/30 0 Tremor 5/30 0 Dystonie 5/30 0 Benommenheit 4/30 0 Angstliehkeit 3/30 0 Schlaflosigkeit 3/30 1/30 Diarrhoe 1/30 0 Euphorie 0 2/30 Juckreiz 0 1/30 Mund"schwellung"0 1/30 Schläfrigkeit keine 12/30 22/30 leicht 10/30 4 /30 schwer 8/30 5/30
Strum et al. 1984	29 amb. 26 54 Zyk.	Nicht- Cisplatin Adria, CTX, 5-FU, FAC, CAV, BACOD	MCP 0,5mg/kg i.v. 0,5mg/kg p.o. =140mg/d/70kg 0,166mg/kg/h plus DMX 10mg i.v. 8 mg p.o.	-1/2 2,5,8 -1/2 6,12,18	Patienten insgesamt 20/29 kein Erbrechen 6/29 leichte 0., kein E. Patienten mit 1. Zyklus 15/17 kein Erbrechen,keine 0. 1/17 Übelkeit 1/17 1 Brechepisode Patienten mit wiederholtem Z. 5/12 kein Erbrechen 5/12 Übelkeit 1/12 1-2 Brechepisoden 1/12 4 Brechepisoden Zykl. hoher Emetogenität 2/3 kein 0., kein E. Zyklen mittlerer Emetogenität 10/23 keine Übelkeit, kein E. 6/23 nur Übelkeit	Akathisie 3 Benommenheit 5 Diarrhoe 1 Hitzewallungen, 1

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkung
Pommateau 1982	28 Pat. 56 Zyk.	CTX, 5-FU, DTIC, Aktinomycin D Adria., Cytembera,	50mg vs. Placebo	CT, nach 8 Std.	<u>Zykl. niedriger Emetogenität</u> 3/3 kein O. u. E.	
Viala 1982	39 Pat. 91 Zyk.	N-Lox, VCR, CTX, Cytosin-Arabinosid, Bleo, Daunorubizin	100mg i.v. 100mg i.m.	CT, nach 4 Std. nach 4 Std.	Alizaprid=Placebo 57,1% Alizaprid besser Placebo 39,1% Alizaprid schlechter Plc. 3,5% Ali. 36/91 keine O. + 22/91 kein E, o.mäßige O., o. E. < 2	Somnolenz Alizaprid Imal Placebo Imal Wegen Trennschärfe- problemen zu Cyto- statika-Nw. erfolgte keine Aufzeichnung; es wurden jedoch keine kardiovaskulären oder neurologischen Besonderheiten fest- gestellt
	24 Pat 60 Zyk.	MOPP, Cytosin- Arabinosid	Alizaprid 100mg i.v. 100mg i.m. vs. Metopimazin 20mg i.v. 20mg i.m.	CT nach 4 Std. CT nach 4 Std.	11/91 E. > 3, O. + 22/91 E., ständige n Ali. 20/60 keine O., kein E., mäßige O., E. < 2 10/60 Erbrechen > 3, O. + E., E. unbehan- delbar Bei MOPP Ali. besser als Meto. Bei Cytosin-Arabinosid Ali. gleich Meto. Bei Pat. mit mehrfacher CT. erwies sich Ali besser als Meto.	
Plotkin et al 1973	17	CTX, 5-FU, BCNU, CCNU, Methotrexat, VCR, Pred., Thio- guanin, Cytarabin, Hexamethylmelamin	1mg oder 2mg GD: 3-6 mg /d	t.i.d. und nach Bedarf	Innerhalb der ersten 2 Std. sinkt die Bewertung der Übelkeit von schwer nach mild, die Anzahl der erbrech- den Patienten von 21 auf 9. Der antiemetische Effekt ist bei 30% ausgeprägt bei 40% mäßig bei 18% minimal und bei 12% nicht einsetzend.	keine
Neidhardt et al 1980	36	Cisplatin Adria., Mustargen und andere	Haloperidol: 2mg GD: 2mg vs. Benzquinamid 50mg	kurz vor CT	Erleichterung vom Erbrechen mit Haloperidol in 74% mit Benzquinamid in 54%	

Butyrophenone

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Pendergrass und Hartmann 1980	7 (Pat) 61 (Zyk.) (Kinder)	CTX in Kombinationen mit: VCR, DTIC, Akti- nomycin D, MOPP, VCR + Hoch-Dosis-Methotrexat Pred., VCR, Metho., 6-Mercaptopurin, Aktino- mycin D	Droperidol 0,2-0,5 mg GD: 0,8-2mg parenteral	bis zu alle 6 Std.	<u>Erbrechen</u> vollständige Kontrolle 61,4% 1-4 mal Erbrechen 20,5% 5mal " 2,3% 9mal " 15,9% historische Kontrolle zu Chlor promazin: D besser C 33% C gleich D 50%	Ruhelosigkeit 3 Pat. Bei Kindern schwer fest- stellbar!
Neidhardt, et al 1981	64	Cisplatin, Adria., Mustargen	Haloperidol: 2 mg GD: 2mg vs. Benzquinamid: 50mg parenteral	-10min. s.o	<u>Unter Adria:</u> H B 42% kein E. 21% 32% mild E. 37% 26% unertr. E 42% <u>Unter Mustargen</u> H B 50% kein E. 12% 33% mild E. 12% 17% unertr. E 75 % Vollständige Linderung mit Haloperidol 31% mit Benzquinamid 11%	Milde Schläfrigkeit bei einigen Patienten
Mehrotra et al 1981	28	Bleo., Cisplatin, VCR, Methotrexat, DTIC, CTX, Adria.	Droperidol: 1 mg GD: 3 mg vs. PCP: 10 mg GD: 30 mg plus Trimethobenzamid: 600 mg i.v.	q.3h 3mal s.o.	Droperidol ist effektiver bei Cisplatin-induzierten E.; PCP+Trimethobenzamid ist bei CTX, DTIC, Adria und VCR besser wirksam.	

Phenothiazine

Moerte et al 1963	300	5-FU	PCP 5mg; GD: 15mg vs. Thiopropazat 10 mg; GD: 30 mg vs.	t.i.d. für 6 Tage	
----------------------	-----	------	---	----------------------	--

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Moertel und Reitemeier 1969	250	5-FU	Pipamazine 10mg;GD: 30mg vs. Cinnarizin 10mg; GD: 30mg vs. Trimethobenzamid 200mg; GD: 600 mg vs. Placebo	t.i.d. für 6 Tage	Erbrechen trat auf (Übelkeit) in 20% mit Thiopropazat (52) in 26% mit PCP (52) " 28% " Pipamazin (70) 30% " Cinnarizin (68) 34 " Trimethobenzamid (70) " 44% " Placebo (80)	Sedierung trat auf 10% Thiop. 8% PCP 10% Pipa. 4% Cinn. 0 Trim.
			Thiopropazate; 10 mg; GD:30mg vs. Thiethylperazine 10 mg;GD:30 mg vs. Chloroprotixen 50 mg;GD:150 mg vs. Pentobarbital 30 mg; vs. Placebo oral	t.i.d. für 4 Tage	Erbrechen trat auf in 16% mit Thiethylperazin in 16% " Chloroprtixen " 18% " Thiopropazat " 24% " Pentobarbital " 24% " Placebo	Myoclonus 1Pat. Sedierung in 16% mit Thioprop. in 14% " Thiethyl. " 54% " Chloro. " 12% " Pentobarbital " 4% " Placebo
Moertel und Reitemeier 1973	150	5-FU	Thiopropazat 10mg; GD: 30mg vs. Metoclopramid 20 mg;60mg/d/70kg vs. Metopimazin 5 mg;GD:15mg vs. Placebo oral	t.i.d. für zwei Tage	Erbrechen trat auf in 13% mit Thiopropazat " 15% " Metopimazin " 16% " Metoclopramid " 19% " Placebo	Sedierungsbewertung Grad 0,64 Thioprop. " 0,29 Metopimazin " 0,44 Metoclopramid " 0,25 Placebo
			Metopimazin 10mg;GD:30 mg vs. PCP 5mg;GD: 15mg vs. Placebo oral	t.i.d. für 4 Tage	kein Erbrechen und Übelkeit in 64% mit Metopimazin in 58% mit PCP in 38% mit Placebo	
Israel und Rodary 1978	67 amb. 2. 116	Polychemotherapie Nicht- Cisplatin 2. intensive Chemotherapie (Nicht- Cisplatin)	Metopimazin 1. 15 mg vs. 30mg GD:45mg vs. 90mg 2. 45 mg GD: 135mg vs. Placebo	t.i.d. über 48h; erste Dosis mit CT	1. Low Dose Metopimazin= Placebo high Dose M. besser als Placebo 2. Metopimazin besser als Placebo	1. Kein Unterschied in den Nebenwirkungen zwischen Placebo und Metopimazin 2. Plagen keinen IPat. Diarrhoe IPat.

Phenothiazine

Untersucher	9.	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Moran et al 1979	?	CTX, Methotrexat, 5-FU in Kombination	Metoclopramid 10 mg = 30mg/d/70kg vs. Cyclizin 50 mg vs. Fluphenazin 2 mg; GD: 6 mg vs. Fluphenazin 1,5 mg plus Nortryptilin 30 mg vs. Placebo oral	t.i.d.	Mit Metoclopramid, Cyclizin und Fluphenazin kein Unterschied zu Placebo; Fluphenazin plus Nortryptilin deutlich überlegen	
Higi et al 1980	77	Cisplatin, Ifosamid Adria., in Kombinationen	Levopromazin 8-15 mg; GD 16-30 mg oral	-12, -1	61% (47/77) der Patienten waren voll geschützt.	
Moertel und Reitemeier 1976	183	5-FU	Benzquinamid 100 mg vs. PCP 10 mg GD: 30mg vs. Placebo oral	t.i.d.	PCP besser Benzquinamid kein Erbrechen/Übelkeit PCP 63% Benz. 41% Plac. 46	Sedierung: Benz.=PCP größer Placebo 22 24 11 80
Hurley und Eshelman 1980	55	Adria., CTX, VCR, Cytosin-arabinosid+ CTX+Aktinomycin	Trimethobenzamid 200 mg i.m. vs. Placebo	q.i.d. über 48h	Trimethobenzamid besser Placebo	keine
Maher 1981	7	Aktinomycin D, Adria., CTX, DTIC	Phenothiazine + Lorazepam 4-5 mg i.v 2 mg	-1 CT q.4h	In 6(7) Fällen wurde das Erbrechen auf 2mal reduziert Bei 3(4) Pat. mit antitumorischer E. wurde dieses beseitigt.	Alle mit L. behandelten Patienten waren sediert, aber innerhalb 15' erweckbar. Ernährungsverlust.
Kessler et al 1983	45 amb.	13% Nicht-Cisplatin, 87% Cisplatin	DMX 12 mg + Thiethylperazin 10 mg + Diazepam 5 mg p.o. + Metoclopramid 1mg/kg +	q 4h Beginn nachts vor CT -1/2, 1 1/2	Kein E. 40% 1-2 E. 29% keine O. 44% minimale O. 33%	Sedierung (Pat. konnten jedoch ambulant bleiben) Diarrhoe 24%

Verschiedene

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkung
Bishop et al 1984	80	Adria., Aktinomycin D, BCNU, CTX, Cisplatin, Cytosin-arabinosid, Mitomycin C, Nitrogen Mustard, Daunorubicin, Hexamethylmelamin	DMX 20 mg + Diphenhydramin 25 mg i.v. Lorazepam 0,05mg/kg oral + PCP 25mg sup. GD: 100mg vs. Plc + PCP	-1/2, 1 1/2 -1/2 q 6h für 24 Std.	Gradierung: 1-10, wobei 10 die ausgeprägteste Form ausdrückt. Schweregrad der Übelkeit (Median/Range) LOR: 3,2/0-10 Plc: 5,2/0-10 Dauer der Übelkeit(Median): LOR: 6 Std. Plc: 12 Std. Schweregrad des Erbrechens (Median/Range) LOR: 3,9/0-10 Plc: 5,3/0-10 Anzahl der Brechepisoden LOR: 5,8 Plc: 7,1 35/80(56%) bevorzugten LOR, 27/80(44%) bevorzugten Plc. Pat. mit Adria und CTX erlitten signifikant weniger O. und E.	Schweregrad der Sedierung LOR: 2,5 Plc: 1,3 Beeinträchtigende oder sehr beeinträchtigende Sedierung bei 35% der mit LOR be- handelten und 14% unter Plc.

Steroide

Rich et al	1980	19	Cisplatin CTX, Adriamycin. VAC	250 mg Methylpredni- solon i.v. Zusatzmedikation: Phenothiazine, d.h. Chlorpromazin 100 mg q 4h oder PCP 10 mg q 4h GD: 400mg bzw. 40 mg	q 6h 4mal; -2, 4, 10, 14 Beginn mit CT	Nicht- Cisplatin. n=9; alle kein Erbrechen Insgesamt bei 7(9) vor- behandelten Fällen aus- geprägter Nutzen.	Schwäche: 2mal Euphorie: 1mal Hautausschlag mit Schwellung: 1mal
Baker et al	1980	20	Nitrogen Mustard, CTX, Adria., Cisplatin, Methyl- CCNU	DMX plus PCP vs. Plc. plus MCP i.m.	CT	14(20) hatten ausgeprägte oder mäßige Besserung der Übelkeit und des Erbrechens mit DMX und PCP. Unter Placebo +PCP trat keine Verbesserung auf.	keine

Steroide

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkung
Lee 1981	55	CTX, VCR, Pred., Melfalan plus Carmustin, Bleo., MOPP, COPP, ABVD, CHOP, Cisplatin.	125-500 mg Methylpredni- solon i.v.	vor CT, q 6h 2mal	82%(45/55) hatten nicht mehr als 2 Brechepisoden in 24 h.	keine
Lowenbraun et al 1982	18(Pat.) 32(Zyk.)	Anthracycline und Cisplatin allein oder in Kombinationen, DTIC	Chlorpromazin 50 mg i.m. GD: > 150mg vs. C+ Secobarbital 100mg i.m. vs. C+S+Methylprednisonlon 250 mg i.v.	-1,3, q 4h prn -1	Kein Unterschied in den Therapien bei Cisplatin- induziertem Erbrechen; Nicht- Cisplatin: E. (Med.) 0.(h) C 5(0-7) 4,5(0-20) C+S 1(0-19) 2(0-22) C+S+M 0(0-10) 0(0-16)	keine Angaben
Joss et al 1983b	27	Cisplatin., Adria., CMF, CTX, VP-16-213 Aziridylbenzoquinon	375 mg Methylpredni- solon i.v.	unmittelbar vor CT	10(27) kein Erbrechen 3(27) 1-3 Episoden 14(27) Therapieversager	Insg.: 6/27 Müdigkeit 2mal Flush 4mal
Markman et al 1984	42	CMF, Adria. allein oder in Kombinationen, CTX allein o. in Komb.. Cisplatin.	PCP 10 mg i.v. 10 mg p.o. GD:50mg vs. DMX 20 mg i.v. 10 mg p.o.	-1/2 q 6h 4mal -1/2 q 6h 4mal	Mehrfach-Zyklen mit Methylp. 2(9) guter Therapieerfolg 3(9) mäßiger 4(9) kein Therapieerfolg DMX PCP 70% kein E. 42% 60% keine 0. 33%	DMX PCP 13 Schlaflos. 11 Pat. 7 Euphorie 8 5 Somnolence 25 10 Ängstlich- 12 keit
Cassileth et al 1984	22(Pat.) 24(Zyk.)	Daunorubicin Cytarabin Thioguanin	DMX 10 mg i.v. vs. Placebo Bei Bedarf PCP 10 mg i.v. oder Seco- barbital 100 mg i.v.	CT, q 12h 6mal 4-6 stündl. 4-6 stündlich	In allen 14 Zyklen mit DMX war keine Zusatzmedikation nötig. 10(14) hatten vollständige Befreiung von ihren Symptomen. Bei den 10 mit Placebo-be- handelten Patienten, traten bei 9 Übelkeit von 3,8 (Med) h Dauer und Erbrechen 1,2mal in 24 h auf.	Sowohl bei Placebo wie bei DMX selten.

Domperidon

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkung
Nogaredé, et al 1978	172	DTIC, Nitrogen Mustard, Aktinomycin D, Cytosin-arabinosid, Vinblastin, Mitomycin, Procarbazin, viele CTX Kombinationen	Domperidon 1-40 mg i.v.	CT, 6h	Kein Erbrechen oder Übelkeit oder nur Übelkeit bei 25-100% Symptomverminderung unter stark emetogenen Zytostatika 65% bei stat. Pat./26% bei amb.	
Hamers 1978	14	Nitrogen Mustard Vinblastin, Pro- carbazin, Metho- trexat, Vinblastin, CTX+ AktinomycinD; Methotrexat, VCR+ Adria.	Domperidon 16 mg parenteral vs. Placebo	-1h	Dauer v. E. (h) 0.(h) DOM 6 7 Plc. 7,5 11 Pat. bevorzugten DOM.	
Huys 1978	41	MOPP	Domperidon 16 mg i.v.	-1, 3h	kein Unterschied zwischen DOM und Placebo bei der Reihenfolge DOM/PLC; wenn jedoch PLC/DOM, dann DOM wirksamer	
Swan. et al. 1979	18 Kinder		Domperidon 1 mg/kg i.v. vs. MCP 0,5 mg/kg i.v.		Erbrechen (Med.) DOM 0,5 MCP 4	
D'Souza et al 1980	22	Adria., 5 FU, Bleo, DTIC, CTX in Komb. mit VCR, Methotrexat, 5-FU, Adria, CCNU, Bleo und Procarbazin	Domperidon 4 mg i.v.	CT	Kein Erbrechen oder Übel- keit 56% Mildes oder mäßiges Er- brechen 16%	
	23	CTX mit VCR, 5-FU, Me- thotrexat; Nitrogen Mustard mit VCR, Procarbazin, Pred.; DTIC mit VCR, Adria., Methotrexat	Domperidon 12 mg i.v. vs. Metoclopramid 10 mg i.v.	CT	Kein Erbrechen oder Übel- keit/mildes bis mäßiges Erbrechen mit DOM 8(11) mit MCP 9(12) MCP=DOM	
	21	CTX-haltige Schemata wie oben	DOM 20mg i.v. vs. Plac.	CT, 3(i.m.)	Mittlere Dauer von Übel- keit und Erbrechen mit DOM kürzer	
Zylberait. et al 1981	32	CTX+5-FU+Adria., oder Methotrexat; CTX+ Pred.+Adria. oder VCR. Verschiedene mäßig emetogene Substanzen	Domperidon 10 mg vs. Metoclopramid 10 mg	CT	D=M in der Verminderung der Symptome	

Cannabinoide

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkung
Sallan et al 1975	22	Adria., 5-azacytidin, Nitrogen Mustard, DTIC, CTX, Procarbazin, High-Dose Methotrexat	THC 15 mg p.o. oder 10 mg/m ² p.o. vs. Placebo	-2, 6	THC vollständiger Erfolg 5(20) partieller Erfolg 9(20) kein Erfolg 6(20) Placebo kein Erfolg 22(22)	THC Sedierung 66% Dysphorie 45% High regelmäßig
Herman et al 1979	113	CHOP, MOPP, DTIC, Aktinomycin D, 5-FU, Melphalan, Nitrosurea, Cisplatin mit Bleo+VCR	Nabilone 2 mg p.o. vs. PCP 10 mg p.o.	-1/2, dann q 6h oder -16, dann q 8h	Nabilone Insgesamt erzählte man bei 80% eine Besserung. Nicht-Cisplatin: vollständiger Erfolg: CHOP 4/12 MOPP 2/11 Von insgesamt 9 Pat mit vollständigem Erfolg sind alle aus der Nicht-Cis-P.	Nabilone PCP Sed: 85% 48% 84% Mundtrocken. 35% 69% Benommenheit 30% 60% Sehstörungen 12% 68% Koordinationsstrg. 16% 50% Konzentrationsstrg. 15%
Chang et al 1979	20	High-Dose-Methotrexat, Adria.+ CTX	THC 10 mg/m ² p.o. oder p. inh. vs. Placebo	-2, dann q 3h 5mal	THC besser Placebo Auftreten von Erbrechen und Übelkeit 0-6% wenn der Plasmaspiegel > 10ng Therapieerfolg an HIGH ge- koppelt	Am häufigsten Sedierung 12(15). Gelegentlich Tachykardie und Benommen- heit mit Orthostase Dysphorie 2%
Frytak et al 1979	116	5-FU+ Methyl-CCNU+ VCRo. Adria.o. Tria- zanat o. ICRF-159	THC 15 mg p.o. vs. PCP 10mg p.o. vs. Placebo	1.Tag -2, 2,8 2.Tag-4.Tag t.i.d	Weniger Erfolg bei CTX und Adria. PLC PCP THC 1.Tag keine 0. 19 42 42% Übelkeit 16 2 5 % 0.+E. 65 56 53% THC=PCP besser Placebo	Bei 32% Nebenwirkungen, die zur Dosisreduktion zwingen. Sedierung THC > PCP Koordinationsstrg. THC > PCP HIGH THC > PCP
Kluin-Neleman et al 1979	11	MOPP	THC 10mg/m ² p.o. vs. Placebo	-2,4 ,8	THC zeigte antiemetische Wirksamkeit	Plasmaspiegel über 100 ng/ml Nebenwirkungen nicht tolerabel. Dazu gehörten Sedierung, Benommenheit, Depersonalisations- und Derealisationsphänomene. Ein Patient wurde manisch lich mit THC 2mal Schläfrigkeit mit THC häufiger. Dysphorie mit THC 1mal.
Ekert et al 1979	33 Kinder	Verschiedene Nicht- Cisplatin -Komb., mit Anthracyclinen, Aspar- aginase, Nitrogen Mustard	THC 10 mg/m ² p.o. vs. Metoclopramid 5-10mg p.o. vs. PCP 5-10mg p.o. vs. Placebo	-2, 8, 16, 24 q 4h	Erbrechen und Übelkeit in 6(17) 35% mit THC in 21(25) 84% mit MCP THC besser PCP	

Cannabinoide

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Sallan et al 1980	84	Adria., CTX, High-Dose-Methotrexat, Bleo Vinblastin, Cis- Platin	THC 10 mg p.o. vs. PCP 10 mg p.o. GD: 30mg	-1, 3, 7	Vollständiger Erfolg: 45% 32 Zyklen waren mit einem High assoziiert. THC besser PCP	41(79) 51% High Sedierung
Lucas und Laszlo 1980	120	Adria., Methyl-CCNU Vinblastin, Cis-Platin BCNU, CTX -High-Dose	THC 15 mg/m ² dann 5mg/m ² , p.o.	-1, dann q 6h 4mal bzw. -8, 12, dann q 4h über 24h	Teil 1 Vollständiger Erfolg 18% Teilerfolg 48% kein Erfolg 34% BCNU erstmalig: voll. E. 4/4 , fortlaufend: " 14/15Z. CTX: kein Therapieerfolg	15mg/m ² : 3(9) Dysphorie 5mg/m ² : Sedierung 90% Mundtrockenheit 45%
Garb et al 1980	47	CTX, Adria., DTIC, Aktinomycin D, Cis- platin, Nitrogen Mustard	THC 10 mg p.o. + PCP oder Thi- ethylperazin 10 mg vs. Placebo + PCP o. Thiethylper. THC + Phenothi- azine p.o. in steigender Dosis	4mal vor CT und am Tag der CT -48,-24, und am Tag der CT	THC+Phenothiazine besser THC+Placebo Größere Dosen THC +P. wirksamer als kleine Dosen. Kleine Dosen ausreichend für CTX, Adria., DTIC, Aktinomycin D, Nitrogen Mustard	THC Schläfrigkeit und Benommenheit 50-100% Derealisation und Ver- wirrung in 2 Fällen Ansonsten Hypotension, Ängstlichkeit, Konz.st.,
Orr et al 1980	55	Adria., CTX, 5-FU, Methotrexat, DTIC, Nitrogen Mustard, Cytosin-arabinosid Nitrosurea	THC 7 mg/m ² p.c vs. PCP 12 mg/m ² GD: 70mg vs. Placebo	-1, dann q 4h 4mal	THC PCP PLC. kein E. 52/55 37/55 26/55 keine 0.36/55 8/ 55 5 /55	Dysphorie 2/55 Ataxie Antiemesis korreliert mit HTGH
Steele et al 1980	37 amb./ stat.	DTIC, Aktinomycin D, Streptozozin, Mechlor- ethamin, High- und Low- Dose- Cisplatin	Nabilone 2 mg p.o. vs. PCP 10mg p.o. GD: 40-60mg	Beginn: in der Nacht vor CT dann q 12h 3-5mal	Obelkeit HDDP LDDP VAR. Dauer(h) 1,79 0,75 0,6 Nab. 1,17 0,75 1,05 PCP Schwere 1,33 1,5 1,82 Nab. 1,6 1,7 2,36 PCP Erbrechen Dauer(h) 2,38 1,25 4,25 Nab. 3,5 4,25 6,75 PCP Frequenz 7 6,5 11 Nab. 6 7,5 18 PCP	Nab. PCP 47% Sedier. 35% 36% Benomm. 9% 25% Mundtr. 5% 17% Hypot. 5% 18% High 54% Psycho., die in 25% bei N. zur The- rapieänderung o. abbruch führten.

Cannabinoide

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Chang et al 1981	8	Adria., CTX	THC 10 mg/m ² p.o.	-2, 1, 4, 7, 10	3/8 hatten 30-80% Reduzierung in 4 Parametern (Anzahl der Brech- und Würge- episoden, Dauer und Einschätzung der O., Volumen der Brechep.) 5/8 kein Therapieerfolg	Tachykardie 1mal
Lazslo	33 (Pat) 64 (Zyk)		Levonantradol 0,5-2 mg p.o.	-2, dann q 4h 4mal	Kein E. 10% P. 19% Z + keine O. mehr als 50% Reduzierung 45% P. 50% Z. weniger als 50% Reduzierung 45% P. 31% Z.	Bei 2mg: 4/6 Dysphorie bei 0,5 mg: 2/17 Dysphorie
Ungerleider et al 1982	214 amb/ stat.	Antibiotika, Nitro- sureas, Alkylantien, Antimetaboliten, Vinca-Alkaloide, Hormone, Verschiedene	THC 7,5-12,5 mg p.o. vs. PCP 10mg GD: 40mg p.o.	-1, 3, 7, 11	THC=PCP	THC mehr Nebenwirk- ungen: High, Verwirrung, Konz.st., Desorient- ierung, hat die Pat, nicht ge- stört.
Kenny und Wilkinson 1982	21 (Pat) 47 (Zyk)	Mustin, Vinblastin, Procarbazin, Pred., CTX, Adria., Mel- phalan, LDDP+Bleo+ +Vinblastin, VCR+ Adria+Pred+CTX	Levonantradol 0,25 o. 0,5 mg i.m.	-2, 2, dann q 4h über 24h	Übelkeit >50% <50% keine O. 14/21 3(8)/21 4(6)/21 () mit 0,5 mg	Bei THC und PCP : Schläfrigkeit Dysphorie 5 Euphorie 2 Kater " 2 Halluzination 2
Mc Cabe et al 1983	36		THC 15 mg/m ² p.o. vs. PCP 10 mg GD: 70mg p.o.	-1, dann q 4h über 24h	THC > PCP in 64% davon 9P. mit voll- ständigem Erfolg 14 mit Verbesserung 1/36 hält PCP für besser	19/36 High 17/36 Dysphorie 36/36 Wahrnehmungsstörungen

Cannabinoide

Untersucher	n	Cytostatika	Dosierung	Zeitpunkt (h)	Ergebnisse	Nebenwirkungen
Niranan et al 1983	32 22 amb.	Adria.+ CTX+ Cis- platin, CTX, VP-16, VCR	Nabilone 2 mg vs. PCP 15 mg GD:60mg	Start: nachts vor CT, -1, dann b.i.d.	Nabilone war besser als PCP, sowohl in der Verminderung der Häufigkeit als auch der Schwere des Erbrechens	Bei 4 Pat. psychische Nebenwirkungen
Ahmedzai et al 1983	34	CTX, Adria., VCR, Etoposid, Methotrexat	Nabilone 2mg p.o. vs. PCP 10mg GD:40mg p.o.	-12, CT, 12 -12, -4, 4, 12	Nabilone besser als PCP 1.Tag Nab. PCP keine 0. 71% 36% 2.Tag Nab PCP kein W. 96% 56% kein E. 79% 58% 3.Tag Nab PCP keine 0. 79% 40% kein W. 83% 48% kein E. 100% 60%	Nab 57% Sedierung 27% 75% psych.Stör. 0 35% Schwindel 4%
Archer et al 1983	12(Pat) 139(Zyk)	MOPP, CHOP	Nonabine 15 mg p.o. vs. Chlorpromazin 99 mg p.o. vs. N+C	-1	Kein Erbrechen über 18h mit C N+ C MOPP 9/15 7/16 9/16 CHOP 25/31 28/32 24/29 Nonabine =Chlorpromazin	Keine Highs;NW bei beiden schwach und gleich ver- teilt: Sedierung Benommenheit Mundtrockenheit Kopfschmerz
Van der Vegt et al 1983	25 amb./ stat.	Verschiedene, Cisplatin	Nabilone 2 mg p.o. vs. Metoclopramid 20 mg p.o. = 0,0119 mg/kg/h = 60 mg/d/70kg	Start: abends vor CT, b.i.d. t.i.d.	Mit Nabilone weniger Übelkeit und Erbrechen.	NW mit Nabilone bei ambu- lant Pat. häufiger; in der stationären Gruppe kein Unterschied zwischen N und MCP
Shiedler et al 1984	20	CTX und/oder Adria., Cisplatin	Levonantradol 1 mg p.o. vs. PCP 10 mg p.o. GD:40mg	-2, 2, 6, 10	vollständiger Erfolg 1 Teilerfolg 9 kein Erfolg 6 Levonantradol=PCP	Mit Levonantradol mehr NW: L PCP L PCP 56% Somnolenz 25% 31% Mundtr.heit 25% 31% Benomm.heit 13% 25% Tachykardie 25% 25% Hypotension 6% 25% Sehstörung 0 13% Wahrnehm.stör. 0 13% Angstlichkeit 6% 19% Schmerz an der Injektionsstelle 0

Verzeichnis der verwandten Abkürzungen:

Cytostatika: (CT) :

Adria	= Adriamycin
Anthra	= Anthracycline
Bleo	= Bleomycin
CTX	= Cyclophosphamid
DTIC	= Dacarbazin
5-FU	= 5-Fluoruracil
Metho	= Methotrexat
Mito	= Mitomycin C
Pred	Prednison
VCR	= Vincristin

Die aufgeführten Cytostatika-Schemata entsprechen der allgemein üblichen Nomenklatur:

MOPP, CHOP, MOP-BAP,, FAC, VAC, BACOD, CMF,, ACO

Antiemetika:

Aliz	= Alizaprid
DMX	= Dexamethason
DOM	= Domperidon
MCP	= Metoclopramid
PCP	= Prochlorperazin
THC	= Delta-9-Hydrocannabinol
TEP	= Thiethylperazin

Sonstige:

EPS	= extrapyramidalmotorisches Syndrom
ADR	= akute Dystonie
Sed	= Sedierung
NW	= Nebenwirkung
GD	= Gesamtdosis
Med	= Median
E	= Erbrechen
Brechep	= Brechepisoden
W	= Würgen
Ü	= Übelkeit

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Vergleichende ambulante und
stationäre Doppel-Blind Studien
zur antiemetischen Wirksamkeit von
oralem Metoclopramid bei
Cytostatika-induziertem Erbrechen

im Zentrum der Pharmakologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med D. Hellenbrecht und mit Unterstützung von Prof. Dr. med P. Mitrou sowie Dr. med R. Saller (Zentrum der Inneren Medizin, Frankfurt am Main) und der Kali-Chemie AG, Hannover ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Durchführung der Arbeit keine anderen als die in dieser Arbeit aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 22. April 1985

Caima Vogt

LEBENS LAUF

17.12.1958	geboren in Offenbach/Main als Tochter der Eheleute Dr. Hans Joachim Vogt und Elvira Vogt, geb. Klose
1965 - 1968	Besuch der Volksschule in Offenbach/Main
1968 - 1977	Besuch des Albert-Schweitzer-Gymnasiums in Offenbach/Main
1977	Erwerb der Hochschulreife
1977 - 1984	Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main
17.05.1984	Approbation als Ärztin
seit 1984	berufstätig als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum der Pharmakologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main

Christina Vogt

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med D. Hellenbrecht
bedanke ich mich für die Überlassung und
intensive Betreuung der vorliegenden Studie.

Für die Unterstützung in Planung,
Durchführung und Diskussion danke ich
Herrn Prof. Dr. med P. Mitrou und
Herrn Dr. med R. Saller.

Den Herren Dr. Achtert, Dr. Brockmann
und Dr. Hausleiter von der
Kali-Chemie AG, Hannover,
bin ich für die biochemische Bestimmung
der Metoclopramid-Plasmaspiegel
zu Dank verpflichtet.

